FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 N° 554

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LE BRETON Roger

PHARMACIEN
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
ANCIEN INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE PARIS
ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE DES HÔPITAUX DE PARIS
DIPLÔMÉ D'HYGIÈNE INDUSTRIELLE ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL
né le 29 janvier 1914, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28 JUIN 1946

LE POUVOIR ANTIPROTÉOLYTIQUE DU SÉRUM SANGUIN CHEZ LA FEMME

Président : M. R. HAZARD, PROFESSEUR.

IMPRIMERIE M. DECLUME
LONS-LE-SAUNIER
1946

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LE BRETON**

Prénom : **Roger**

Date de soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

1

LE BRETON (Roger).

Le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin chez la femme.

Lons-le-Saunier, impr. M. Declume, 1946. In-8°, 104 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris, 1946*, *N°*).

2

LE BRETON (Roger).

Le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin chez la femme.

Lons-le-Saunier, impr. M. Declume, 1946. In-8°, 104 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris, 1946*, *N°*).

3

LE BRETON (Roger).

Le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin chez la femme.

Lons-le-Saunier, impr. M. Declume, 1946. In-8°, 104 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris, 1946*, *N°*).

4

LE BRETON (Roger).

Le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin chez la femme.

Lons-le-Saunier, impr. M. Declume, 1946. In-8°, 104 p.

(*Th. méd.* (*Et.*), *Paris, 1946*, *N°*).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LE BRETON Roger

PHARMACIEN
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS
ANCIEN INTERNE EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE PARIS
ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE DES HÔPITAUX DE PARIS
DIPLÔMÉ D'HYGIÈNE INDUSTRIELLE ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL
né le 29 janvier 1914, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE POUVOIR ANTIPROTÉOLYTIQUE DU SÉRUM SANGUIN CHEZ LA FEMME

Président : M. R. HAZARD, PROFESSEUR.

IMPRIMERIE M. DECLUME
LONS-LE-SAUNIER
1946

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN ..... BAUDOUIN
ASSESSEUR ..... Léon BINET

I. — Professeurs.

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique de cardiologie	DONZELOT
Cliniques chirurgicales	BROCQ CADENAT MONDOR QUENU
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Cliniques médicales	CHABROL FIESSINGER HARVIER LIAN
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL LÉVY-SOLAL PORTES
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER
Clinique de la tuberculose	TROISIER
Clinique urologique	FEY
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	CHAMPY
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L).

Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.)
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET (Léon)
Physique médicale	STROHL
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD, Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), RICHET (Physiologie), VERNE (Histologie), HALPHEN (O. R. L.).

II. — Agrégés en exercice.

	MM. :
Anatomie	CORDIER
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE
	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE
	FÈVRE
	FUNCK-BRENTANO
	MÉNÉGAUX
	PATEL
	SICARD
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIÉTY
	BERNARD (Et.)
	BOULIN
	BROUET
	CACHERA
	COSTE
	DELAY
	GARCIN
	de GENNES
	HAGUENAU
	LELONG
	LENÈGRE
	MARCHAL
	MOLLARET
	MOUQUIN
	SOULIÉ
Médecine légale	DESOILLE
Obstétrique	DIGONNET
	LACOMME
	SUREAU
	N...
Ophtalmologie	RENARD
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN
Parasitologie	LAVIER
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expériment.	LEMAIRE
Pharmacologie	Mlle J. LÉVY
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	TURPIN
Urologie	COUVELAIRE

III. — Professeurs honoraires et agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens.

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), PIÉDELIÈVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — Professeurs sans chaire et agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent.

	MM. :		MM. :
Clinique chirurgicale.	GATELLIER DE GAUDART D'ALLAINES	Clinique médicale....	ALAJOUANINE CHEVALLIER LAROCHE Guy MOREAU
Clinique obstétricale.	ECALLE		
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	N...		

V. — Chargés de cours.

	MM. :		M. :
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME
Radiologie	LEDOUX-LEBARD		

	MM. :
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD

	MM. :
Bibliothécaire en Chef...	A. HAHN
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME.

A MA FILLE.

A MON ONCLE
MONSIEUR GEORGES R. LARIVIERE.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A MA MÈRE.

A MES BEAUX-PARENTS.

A TOUS LES MIENS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HAZARD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE ET MATIÈRE MÉDICALE
PHARMACIEN EN CHEF DE L'HÔPITAL DE L'HÔTEL DIEU
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse, hommage très respectueux et témoignage de vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur R. PIEDELIÈVRE

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

qui a bien voulu accepter de juger notre travail : en hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur H. VIGNES

en sincère remerciement pour nous avoir proposé le sujet de cette thèse.

A Monsieur H. GRIFFON

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL-DE-GRÂCE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES A L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE

DE LA PRÉFECTURE DE POLICE

Près de qui je me suis initié au travail de laboratoire, en témoignage de profonde gratitude.

A MES MAITRES
de la Faculté de Pharmacie
de la Faculté de Médecine
des Hôpitaux

En hommage reconnaissant.

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION.

Tout sérum sanguin possède la propriété de modifier la lysè des protides au cours des processus diastasiques : les facultés digestives exercées par les ferments protéolytiques sur les substances protidiques sont généralement diminuées et peuvent, même, disparaître en présence de sérum humain. Cette propriété antifermentaire doit résulter d'une réaction humorale qui réalise dans l'organisme un équilibre entre ferments et anti-ferments. Si le mécanisme de son apparition demeure obscur, il n'en reste pas moins que le fait, connu depuis longtemps, a suscité des recherches susceptibles d'être mises à profit en clinique et en physiologie. De nombreux auteurs ont étudié les variations de ce pouvoir antiprotéolytique au cours des divers états physiologiques et pathologiques.

Ce phénomène se caractérise par l'importance de son intensité et par les modifications de la valeur de cette dernière sous des influences diverses. La propriété antifermentaire du sérum sanguin est remarquable par son activité : car il suffit de minimes quantités de sérum introduites dans le milieu réactionnel pour modifier le cours de la dégradation protidique.

D'après les travaux existants, les modifications du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin se traduisent généralement par son augmentation. Il en est ainsi dans les états suppuratifs, les pneumonies, broncho-pneumonies et cancers. La diminution du pouvoir antiprotéoly-

tique, voire l'installation d'un pouvoir protéolytique, ne semblent pas avoir fourni matière à développement.

Il serait intéressant d'étudier les modalités de ce phénomène en vue d'en élucider les causes ; mais dans ce travail proposé par M. H. VIGNES dans un but scientifique alors que nous étions Chef de Laboratoire à la Maternité PINARD, nous nous limiterons à rechercher les variations de la valeur de la propriété antiprotéolytique au cours de la gestation et du cycle menstruel. Nous verrons quel parti il est possible d'en tirer comme moyen de diagnostiquer la grossesse, d'étudier le fonctionnement ovarien, de reconnaître la cause de certains avortements (ceci comportant des indications pratiques à leur traitement), et, d'interpréter divers états pathologiques gravidiques et gynécologiques.

Cette étude comporte, tout d'abord, le choix d'une technique. Dans les réactions enzymatiques, plus encore qu'ailleurs, la précision dans les détails techniques représente un point capital. Non seulement les résultats sont conditionnés par la qualité du ferment, la nature du substrat sur lequel il agit, mais encore ils dépendent étroitement de facteurs annexes, comme la réaction du milieu, la température, les surfaces en contact, la présence d'ions étrangers, pour ne citer que les principaux. Outre ces difficultés, l'appréciation du terme d'une réaction protéolytique est, souvent, fort délicate et quant à l'expression du résultat nous verrons qu'elle n'est pas toujours très suggestive. La complexité inhérente à cette mesure, ainsi que la diversité des moyens utilisés par les auteurs, ont conduit à de notables divergences dans les résultats. Aussi bien, nous nous sommes, par la suite, proposé de rechercher une technique de détermination rigoureuse et d'expression commode permettant de chiffrer le phénomène pour suivre d'une façon précise les variations du pouvoir antiprotéolytique.

Nous verrons, dans une première partie, aussi suc-

cincte que possible, l'ensemble des travaux réalisés sur le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin.

Dans une deuxième partie nous exposerons une technique pour la détermination des pouvoirs antiprotéolytique et protéolytique du sérum.

La troisième partie sera consacrée à des cas cliniques.

PREMIÈRE PARTIE.

Travaux antérieurs.

CHAPITRE I.

GÉNÉRALITÉS.

Action des ferments protéolytiques (*).

Les ferments protéolytiques, comme ceux du pancréas, possèdent la propriété de dégrader les molécules complexes que sont les protides. Le résultat de leur action est essentiellement la libération des amino-acides constitutifs.

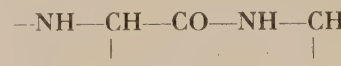
Ferments trypsiques + protide ⟶ acides aminés

C'est à la lumière de cette propriété que l'étude de la constitution des protides a débuté. Ce processus biochimique permet, déjà, de se représenter la molécule protidique comme un ensemble de chaînes constituées elles-mêmes par des amino-acides. Les amino-acides sont unis, les uns aux autres, par des fonctions amides résultant de la copulation d'une fonction acide d'un amino-acide avec la fonction amine d'un autre amino-acide suivant la formule générale :

$$NH_2-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CO}} \qquad NH-\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CO}}-R$$

(*) Au cours de notre exposé nous avons employé indifféremment les expressions : antiprotéolytique, antiprotidolytique et antitrypsique. Certains auteurs notamment Stevenin [12], utilisent l'expression antitryptique que pour notre part nous n'avons pas cru devoir adopter.

Le schéma d'une telle chaîne se représente ainsi :



Les extrémités de la chaîne sont occupées, l'une par une fonction amine libre, l'autre par une fonction acide.

La trypsine scinde les molécules protidiques et libère successivement de nombreux acides aminés : tyrosine, tryptophane, cystine, puis l'acide glutamique, la leucine, l'alanine et, enfin, la lysine, l'arginine, l'histidine, les acides diaminés. Ce ferment complexe agit d'après nos connaissances actuelles :

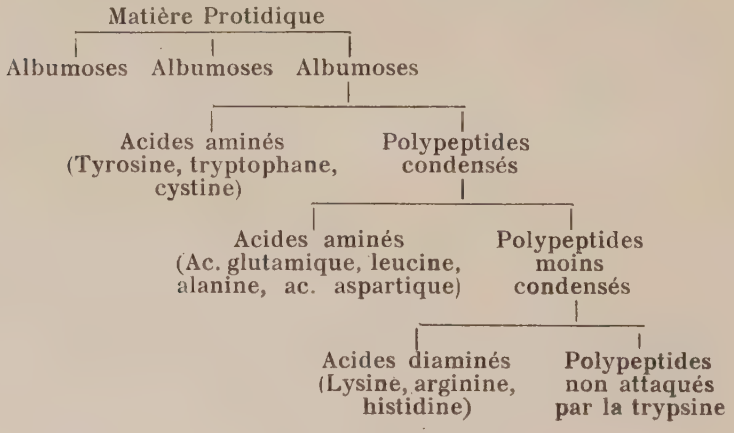
— par ses protéinases qui attaquent la molécule de protéine,

— par sa protaminase qui hydrolyse spécialement les protamines,

— par son aminopolypeptidase qui libère des polypeptides l'acide aminé ayant sa fonction amine libre,

— par sa carboxypolypeptidase qui détache des polypeptides l'acide aminé ayant son carboxyle libre. La trypsine attaque d'une façon spécifique les peptides arginiques dans lesquels le carboxyle de l'arginine est engagé dans une liaison amide.

Le schéma de l'action de la trypsine sur les matières protidiques proposé par Abderhalden est le suivant :



La trypsine possède une action optimum pour une réaction alcaline du milieu voisine de pH 7,8 et, comme pour toutes les diastases, son activité est caractérisée par la disproportion entre son poids et celui de la quantité de substance qu'elle est susceptible de transformer.

Existence du pouvoir antiprotéolytique.

Etant donnée l'activité intense de la trypsine, il est curieux de constater qu'une faible quantité de sérum sanguin ajoutée au système « ferments trypsiques + protide » suffit pour diminuer considérablement et même annuler l'action protéolytique. Actions protéolytique et antiprotéolytique sont, sans doute, deux phénomènes de même espèce qui participent pour une part à l'équilibre constamment détruit et constamment rétabli qui est la manifestation essentielle des phénomènes vitaux.

Les travaux sur les variations physiologiques du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin sont assez divers.

En 1887, Hammarsten [1] relate que le sérum de cheval préserve le lait de la coagulation.

Fermi [2] seul, puis avec Pernossi [3] en 1894-1897 indique le pouvoir antiprotéolytique du sérum.

Puis en 1901, Mesnil [4] s'intéresse à l'action inhibitrice du sérum sur la protéase des actinies et, deux ans plus tard, avec Mouton [5], sur celle des amibes.

Sellier [6], en 1905, fait l'étude du pouvoir antiprotéolytique du sérum chez les animaux inférieurs.

En 1906, Muller [7] avec Jochmann [8], avec Kolaczek [9] et avec Wiens [10], mentionne le pouvoir inhibiteur du sérum sanguin sur le ferment du pus.

L'année suivante, Zunz [11] indique l'augmentation du pouvoir antiprotéolytique du sérum de chien après un repas abondant alors que Stevenin [12] plus tard ne retrouve pas ce fait.

En 1908, M. Lœper dans ses travaux sur les ferments

pancréatiques a montré leur passage dans la circulation sanguine [13] et l'influence empêchante du foie envers eux [14]. Cet auteur a en outre signalé que tous les tissus jouissent de ce même pouvoir antiprotéolytique [15, 16].

Si le mécanisme en reste inexpliqué, il faut cependant voir dans ce phénomène un aspect particulier de la défense de l'organisme contre les substances étrangères. Plusieurs moyens sont, pour cette fin, à la disposition de l'organisme, citons la perméabilité cellulaire, puis les modifications des agresseurs par hydrolyse, oxydation, réduction, combinaison, ayant pour but d'entraîner la perte du caractère spécifique de la substance étrangère.

Emile Abderhalden [17] démontre que l'arrivée dans le plasma de certains produits détermine l'apparition de ferments de défense capables de les dédoubler de façon à leur faire perdre leurs caractères spécifiques. Le même auteur mentionne, dans l'état gravidique, l'existence de ferments qui permettent à l'organisme maternel de se défendre contre l'action des cellules des villosités choriales. Ses expériences montrent la faculté du plasma sanguin de la femme enceinte de dédoubler l'albumine placentaire, cette propriété persistant une quinzaine de jours après l'expulsion du placenta. L'organisme qui doit aussi se défendre contre les ferments protéolytiques s'en acquitte par les propriétés antifermentaires de ses humeurs.

Opie et Barker [18], Muller [19] relatent que la précipitation des albumines du sérum entraîne la disparition de l'action antitrypsique. D'autre part, E. P. Pick et E. Pribram [20] constatent que l'agitation du sérum avec l'éther fait disparaître également cette propriété. La restitution du lipide extrait fait recouvrer l'activité antitrypsique au sérum inactivé par le traitement à l'éther. De ces travaux, il résulte que *la propriété antiprotéolytique a pour support un complexe lipidoprotidique.*

L'apparition de l'antiferment peut être expliquée par la réaction humorale générale qui forme les anticorps. Dans ce cas, l'antigène est représenté par un ferment protéolytique existant dans le sérum. Plusieurs ferments protéolytiques peuvent être considérés comme antigènes. Pour L. Ambard [21], c'est la portion de la trypsine pancréatique circulant dans le sérum qui joue le rôle d'antigène. Mais il faut que d'autres ferments soient mis en jeu pour expliquer l'élévation du pouvoir antiprotéolytique dans les cancers, la pneumonie. La protéase leucocytaire se conduit également comme antigène. Ce fait est prouvé par les observations de Wiens et Schlecht [22] qui rapportent une diminution du pouvoir antiprotéolytique quand le nombre des leucocytes est en baisse et une augmentation du pouvoir antiprotéolytique au cours d'importantes lyses leucocytaires. Il faut remarquer que l'antiferment n'est pas spécifique, car l'injection de ferments leucocytaires à un animal fait également apparaître un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de la trypsine.

Pour Oswald Schwarz [23], la propriété antifermentaire ne résulte pas d'une réaction humorale mais simplement d'une substance banale de nature lipidique. C'est ainsi que le sérum inactivé par l'éther est actif à nouveau après l'addition d'un lipide, aussi le pouvoir antiprotéolytique serait-il dû à la libération de substances lipidiques lors de la destruction leucocytaire.

Qu'il s'agisse d'une réaction d'anticorps ou de la libération de lipides, il y a toujours, à la base des observations rapportées, une destruction globulaire.

Grafenberg [24], relatant la digestion de la gélatine et des plaques de sérum coagulé par un ferment que secrètent les cellules de la couche de Langhans, signale la présence d'un antiferment au niveau de la caduque. Dans l'implantation de l'œuf, l'épithélium utérin et le tissu conjonctif sous-jacent sont dissous et résorbés par des ferments dont l'agressivité est équilibrée par apparition dans le plasma maternel de propriétés strictement oppo-

sées. *Nous montrerons que les propriétés nouvelles ainsi acquises par le sérum dès la fixation de l'œuf dans la muqueuse utérine permettent d'envisager tout particulièrement, par la mesure du pouvoir antiprotéolytique du sérum, la réalisation d'un diagnostic précoce de grossesse.*

Cependant, avant d'exposer nos recherches à ce sujet, il convient de mentionner les résultats auxquels ont abouti les auteurs qui étudièrent les variations du pouvoir antiprotéolytique d'une façon plus générale.

CHAPITRE II.

RÉSULTATS CLINIQUES.

Variations physiologiques du pouvoir antiprotéolytique.

En 1909, Reuss [25] et Lust [26] opèrent sur le sérum de *nourrissons*. Le premier trouve une action antiprotéolytique faible par rapport au sérum des adultes, alors que pour le second les chiffres sont identiques.

Grafenberg [27], en 1909, fournit des chiffres traduisant une augmentation croissant dès le début de la *grossesse*, se maintenant au double de la valeur primitive jusqu'à la fin, pour diminuer ensuite jusqu'à retour à la normale vers le dixième jour des couches.

A la même époque, Becker [28] obtient bien une élévation au moment de l'accouchement, mais pas pendant la grossesse. Les quelques examens effectués ensuite par Stevenin [12] donnent un pouvoir antiprotéolytique normal dans cet état.

Variations pathologiques du pouvoir antiprotéolytique.

Après cette rapide revue des variations physiologiques envisageons celles mentionnées par les auteurs au cours de quelques processus pathologiques.

Dès 1903, Ascoli et Bezzola [30] constatent l'augmentation croissante de la propriété antiprotéolytique au cours de la première période de la *pneumonie*, la stabilisation, puis le retour à la normale. Poggenpohl [31], Stevenin [12] apportent des résultats similaires pour la *pneumonie* et la *bronchopneumonie* mais divergent d'opinion quant à la *bronchite*.

L'unanimité des auteurs se retrouve sur une élévation du pouvoir antitrypsique dans les *suppurations* : Landois [32], Weinberg [33] et Stevenin [12].

Pour le *cancer*, Brieger et Trebing [34, 35], en 1908, montrent une augmentation du pouvoir antiprotéolytique dans la plupart des cas ainsi que Van Bergmann et Meyer [36], Herzfeld [37], Wiens [38], Becker [39], Eisner [40], Braunstein [41], Poggenpohl [31], Wansey Bayly [42], Rich. Weil [43], Weinberg et Ugo Mello [44], J. Ch. Roux et Savignac [45].

Evan Shute [29] pense que dans certains *avortements* se rencontrent des variations du pouvoir antiprotéolytique concomitantes de celles de la folliculine.

Dans les autres affections, les résultats des auteurs sont variables et demanderaient un examen détaillé dépassant par trop le cadre que nous nous sommes fixé.

CHAPITRE III.

TECHNIQUES.

Il faut voir dans la diversité des techniques utilisées la principale cause des divergences dans les conclusions des auteurs. Aussi est-il nécessaire d'examiner dans le détail les modes opératoires.

Principe.

Le principe des méthodes employées pour la détermination du pouvoir antiprotéolytique consiste à mettre une quantité plus ou moins importante de sérum en présence du système fermentaire représenté par le ferment trypsique et le protide considéré. Une série d'essais est réalisée avec des proportions progressivement croissantes de sérum sanguin. Lorsque la quantité de sérum mise en jeu est insuffisante pour inhiber le ferment protéolytique l'action de ce dernier se traduit par une attaque du protide avec libération d'acides aminés.

Pour une certaine quantité de sérum, il ne se manifeste aucune action du ferment sur le protide, alors que, pour le mélange correspondant à la concentration de sérum immédiatement inférieure, le protide subit une lyse. Cette limite de l'attaque du protide est le test qui permet d'exprimer la valeur du pouvoir antiprotéolytique du sérum examiné.

La dégradation du protide se manifeste de diverses

manières : perte de poids, érosion visible directement ou au moyen d'un artifice de coloration, liquéfaction partielle ou totale, perte de la propriété de coaguler par les acides, disparition de la propriété de mousser (propriété aphrogène), dosage chimique des amino-acides libérés. L'intensité du phénomène antiprotéolytique est déduite des proportions respectives de sérum et de ferment mises en œuvre au moment où l'on obtient l'inhibition du ferment. Il est possible également d'opérer avec une quantité constante de sérum et de faire varier celle du ferment.

La diversité des modes opératoires provient non seulement du choix du test de l'action antiprotéolytique mais elle est aussi fonction de la variété des protides et ferments utilisés.

Modalités techniques.

Le réactif essentiel utilisé pour la mesure de l'activité protéolytique est le système fermentaire :

ferments trypsiques + protide

Il n'est pas sans intérêt de relever les protides et les ferments auxquels se sont adressés les auteurs dans leurs études du pouvoir antiprotéolytique.

1°) Protides.

Différentes substances albuminoïdiques ont eu la faveur des auteurs.

La *caséine* a été employée sous forme de solution aqueuse par Fuld et Gross suivis par Rosenthal, Bergmann et Meyer [36], Herzfeld [37], Furst, Eisner [40], Rich. Weil [43]. Elle est préparée à partir du lait par précipitation au moyen de l'acide acétique. Le précipité lavé à l'eau distillée est redissous dans l'ammoniaque puis précipité par l'acide acétique. Cette opération est renouvelée, puis le précipité est finalement traité à l'al-

cool absolu, à l'éther, et séché dans le vide phosphorique.

Le *lait* est utilisé directement par Achalme [46] et Stevenin [12].

L'*albumine de l'œuf* sert, après coagulation, en cubes (Ridder, Schmidt), en plaques (Fiessinger et P. L. Marie [47]) ou répartie en tubes fins de verre (Mette).

La *gélatine* coulée en tubes est mise en œuvre par Ascoli et Bezzola [30].

La *fibrine* en nature est choisie dans les procédés Grutzner et Gehrig alors que le *sérum de bœuf* coagulé est à la base de la méthode de Marcus [48] utilisée par Muller et Kolaczek [9], Rich. Weil [43], Poggenpohl [31], Weinberg [33]. La fibrine en nature est préparée à partir de la fibrine fraîche de porc lavée à grande eau pour enlever toute trace d'hémoglobine. Après macération dans l'alcool, puis expression, on sèche dans le vide. Le produit est alors broyé et passé au tamis module 26.

Il faut utiliser la fibrine de porc, car la fibrine de cheval s'hydrolyse en présence d'eau.

2°) Ferments.

Si les origines sont peu nombreuses il faut reconnaître que leur activité est éminemment variable.

Les *ferments leucocytaires* sont employés par Muller et Jochmann [8] qui réalisent une autolyse du pus et par Wiens [22] qui procède à leur extraction. Fiessinger et P. L. Marie [47] opèrent par précipitation à l'alcool, dissolution dans la glycérine diluée et reprécipitation par l'alcool. Le ferment séché est ensuite repris par l'eau.

Les *ferments pancréatiques*, préférés généralement, se présentent à l'état de suc pancréatique, d'extraits de pancréas, de pancréatine ou de trypsine purifiée dont on fait une émulsion aqueuse ou glycérinée.

Le suc pancréatique n'est pas d'usage commode.

Les extraits renferment une forte proportion de matière inerte qui diminue leur activité.

La pancréatine est une poudre de pancréas obtenue par dessiccation dans le vide sulfurique du pancréas prélevé aussitôt l'abatage de l'animal, dégraissage à l'éther et pulvérisation.

3°) Mesure de l'activité trypsique.

La détermination de l'activité trypsique est réalisée par :

— des méthodes utilisant des gammes étalons et comparaison du résultat obtenu dans des conditions strictement identiques ;
— des méthodes recherchant par des réactifs appropriés la digestion complète du protide ;
— des méthodes appréciant, comme dans le cas du lait, un stade typique de la transformation fermentaire.

Les moyens mis en œuvre sont de trois ordres : physiques, biologiques et chimiques.

a) Physiques : L'étude des variations du pouvoir rotatoire, de la conductibilité électrique, de la viscosité, du pouvoir moussant, permet de suivre l'action diastasique. Ce sont là des procédés peu pratiques pour la clinique en raison de la nécessité d'un matériel très spécial.

b) Biologiques : La mesure de l'activité trypsique peut consister en une détermination de la quantité de substance digérée en un temps donné :

Procédé Ridder Schmidt : Des morceaux de blanc d'œuf coagulé ayant la même forme géométrique et le même poids sont desséchés à l'étuve et pesés, les uns après avoir subi avant la dessiccation une digestion et un autre servant de témoin, n'ayant pas été soumis à l'action du ferment. Il suffit de comparer la perte de poids des échantillons après l'action de quantités variables et connues de trypsine à celle subie dans le cas du liquide à titrer pour avoir la représentation de l'activité trypsique.

Procédé METTE : L'albumine d'œuf très liquide est introduite dans un tube de verre capillaire puis coagulée par maintien de 5 min. à la température de 95°. Après quatre jours, le tube peut servir par introduction dans le milieu actif et observation de la longueur d'albumine digérée qui évalue l'action du ferment protéolytique et également l'action antidigestive de l'antiferment sérique. Ce procédé a été mis à profit par YAMAMOUCHI.

Procédés GRUTZNER et GEHRIG : Ils s'adressent à la colorimétrie pour déterminer la quantité de substance digérée. La fibrine colorée au picro-carminate d'ammonium ou au rouge Magdaléna est mise à l'étuve en présence du ferment qui libère par désintégration du protide une certaine proportion de matière colorante facilement évaluée au colorimètre.

Les méthodes peuvent aussi rechercher à mettre en évidence une attaque limite du ferment sur une substance solide.

Procédé FIESSINGER et P. L. MARIE [47] : Ces auteurs déposent des gouttes du liquide étudié qui est un mélange à teneur variable du sérum et du ferment leucocytaire sur le blanc d'œuf coagulé en plaques dans des boîtes de Pétri. Après une action de durée suffisante il faut apprécier à la vue s'il y a attaque de la substance solide.

Procédé MARCUS [41] : Ici le substrat est le sérum de bœuf coagulé disposé en boîtes de Pétri. Les mélanges de sérum et de solution trypsique sont déposés à la surface des plaques. Après un étuvage convenable on repère le mélange le plus riche en trypsine qui n'a pas produit d'attaque visible de la matière solidifiée. Normalement le pouvoir antitrypsique est de 1,5, c'est-à-dire : une goutte de sérum empêche la digestion de 5 gouttes de solution de trypsine à 1 p. 100. Plusieurs auteurs ont opéré ainsi, notamment : MÜLLER, KOLACZEK [9], BRIEGER TREBING [34], POGGENPOHL [31], WEINBERG [33], FINZI.

Procédé MANDELBAUM [49] : Mis en œuvre également par J. Ch. ROUX et SAVIGNAC [45] le milieu de digestion est un mélange à parties égales d'agar-agar à 20 p. 1000 dans l'eau et de lait, se présentant sous forme d'une plaque en boîte de Pétri. Les gouttes du mélange de trypsine et de sérum sont déposées en surface et l'action du ferment est représentée par un disque clair transparent sur un fond laiteux.

Procédé FULD GROSS : La protéolyse s'effectue sur la caséine que l'acide acétique précipite jusqu'à ce que la digestion par la trypsine se soit produite. Quelques auteurs se sont servis de ce principe : ROSENTHAL, BERGMANN et MEYER [36], HERZFELD [37], FURST [50], EISNER [40], Rich. WEIL [43].

On dispose, dans une série de tubes, 2 cm^3 d'une solution de caséine à 0,2 p. 100, 0,5 cm^3 de sérum et des quantités croissantes de 0,1 cm^3 à 0,7 cm^3 de trypsine à 0,1 p. 100. Après passage de 30 min. à l'étuve à 37° on détermine dans quel tube se produit un précipité par l'acide acétique, ce qui fournit la quantité de trypsine juste suffisante pour empêcher l'action inhibitrice du sérum.

Procédé ACHALME [46] : Ici les modifications du milieu révèlent l'état de digestion sans apport d'un réactif.

La technique utilisée par STEVENIN [12] consiste à additionner le lait de quantités décroissantes de sérum et d'une même quantité de trypsine. Le test choisi pour la réaction est la prise en masse du liquide. Le premier tube inaltéré représente celui où le pouvoir inhibiteur du sérum a été totalement efficace sur la quantité de trypsine considérée.

Procédé ASCOLI BEZZOLA [30] : Cette méthode assez particulière consiste à introduire dans des tubes des quantités invariables de gélatine, de trypsine et des quantités variables de sérum. Après chauffage à 37° les tubes dans lesquels la trypsine a manifesté son action restent liquides à la glacière.

c) Chimiques : Les méthodes chimiques ont été peu utilisées jusqu'ici.

Méthode Evan Shute *1938* [29] *:* Le sérum, additionné d'une solution tampon puis de trypsine et placé à l'étuve, subit un titrage acidimétrique toutes les dix minutes. Des témoins sont réalisés dans les mêmes conditions avec un sérum connu comme normal.

DEUXIÈME PARTIE.

Travaux personnels sur le choix d'une technique

CHAPITRE I.

DISCUSSION DES TECHNIQUES.

Les divergences relevées dans les résultats des auteurs diminuent l'intérêt que l'on pouvait prêter à la détermination du pouvoir antiprotéolytique. Il est cependant facile de trouver l'explication de ces discordances en formulant quelques critiques. Celles-ci nous ont permis d'élaborer et de mettre au point une technique précise de détermination du pouvoir antiprotéolytique positif ou négatif du sérum sanguin. Ce travail conseillé par M. H. Vignes dans le but de rénover la question du pouvoir antiprotéolytique en obstétrique et en gynécologie, objet de cette thèse, pourra s'étendre avec profit à la pathologie humaine et à l'étude de cette curieuse propriété dans la série animale.

Les critiques portent, d'une part, sur les constituants du système fermentaire, d'autre part, sur le mode d'expression des résultats.

Valeur des protides employés.

L'utilisation de la *caséine* conduit à la recherche de la digestion complète par la cessation de précipitation sous l'action des acides. Les modalités de l'activité des diastases ne se prêtent pas à de bons résultats dans ces conditions. Il est préférable de ne pas utiliser la phase

finale d'une réaction diastasique car seule la phase initiale possède une régularité suffisante.

Dans le cas du *lait*, l'action coagulante recherchée est considérée comme le premier stade de la digestion trypsique ; ce n'est donc pas à proprement parler la dégradation protidolytique observée dans les autres techniques. Le parallélisme des deux actions permet cependant de les assimiler. Le lait présente l'inconvénient de nécessiter une aseptie parfaite pour éviter le développement de microbes susceptibles de produire la coagulation.

D'après certains auteurs, l'incoagulabilité de la *gélatine* est un phénomène qui ne dépend pas entièrement des réactions du ferment et de l'antiferment.

Les plaques de *sérum coagulé* sont de préparation difficile, leur conservation de courte durée. Achalme a indiqué une cause d'erreur par le fait qu'à la température de coagulation du sérum l'antiferment n'a pas tout à fait disparu.

Valeur des ferments employés.

Les *ferments leucocytaires* offrent des difficultés d'obtention et leur emploi s'avère peu commode en raison de la variabilité de leur pouvoir digestif. La plupart des auteurs ne mentionnent pas la qualité du ferment protéolytique et ceux qui fournissent le plus de précision se contentent d'indiquer l'origine de la diastase.

Les différents *ferments trypsiques* possèdent des activités éminemment variables qu'il s'agisse des *pancréatines* ou même des *trypsines* dont l'activité est inconstante d'une fabrication à l'autre malgré la mise en œuvre de méthodes d'extraction et de purification rigoureusement identiques.

Comment pourrait-il en être autrement si l'on songe à la pluralité des enzymes protidolytiques démontrée par les méthodes d'adsorption sélective de Willstätter ? Les produits obtenus sont forcément plus ou moins purs

puisqu'ils résultent d'une séparation laborieuse à partir d'un mélange complexe dans lequel on reconnaît actuellement plusieurs protéinases, une protaminase, une carboxypolypeptidase, une aminopolypeptidase.

Pour pallier à cet inconvénient, STEVENIN [12] propose de titrer la trypsine d'après l'action empêchante qu'elle subit de la part des sérums normaux. Ce procédé semble peu pratique et en tout cas ne résout pas la question d'une façon précise, car, à quels sérums confier la qualité de normaux ? *Il est donc illusoire de fixer la valeur antitrypsique du sérum si l'activité du ferment n'est pas connue,* surtout si l'on sait que cette dernière peut subir facilement pour des préparations obtenues par le même procédé des écarts variant du simple au double voire de un à dix.

On ne peut pas concevoir de comparer les résultats des auteurs sans avoir fixé au préalable la valeur trypsique du ferment utilisé.

Valeur des méthodes de mesure de l'activité trypsique et de l'expression des résultats.

Selon les méthodes, le test choisi pour mettre en évidence l'action antitrypsique est plus ou moins net.

Ainsi, dans la *méthode du tube de* METTE, il faut relever la longueur de l'albumine digérée pour connaître la valeur trypsique. Il est difficile de fixer l'endroit où s'arrête la digestion par suite de la présence d'une zone où la transformation s'établit d'une manière insensible.

Dans la *méthode de* FULD, l'appréciation d'un louche produit par l'addition d'acide acétique dans les tubes incomplètement digérés constitue le test. Il est assez difficile de déterminer pour quel tube de la gamme on peut noter un trouble car la progression se fait d'une manière imperceptible.

Dans le *procédé de* MARCUS et dans toutes les méthodes utilisant les milieux solides, le point délicat réside

dans l'appréciation du premier godet d'attaque visible par suite de la digestion due à un excès de ferment sur l'antiferment. Il y a une indétermination très appréciable sur l'importance de l'excès de ferment nécessaire pour déceler une action diastasique. Il faut en outre relever que la mesure d'une goutte de sérum et de quelques gouttes de solution trypsique ne peut assurer une grande précision. Pour ces raisons, le résultat peut être aussi bien exprimé par le pouvoir neutralisant d'une goutte de sérum vis-à-vis de trois ou quatre gouttes de solution de trypsine, d'où il ressort une erreur relative importante.

Ce mode d'expression du résultat adopté par MARCUS est de compréhension facile mais il n'en est pas toujours ainsi, en particulier dans la méthode de FULD dont nous avons donné la technique détaillée. On dit alors que normalement l'antiferment agit par exemple à 0,6, 0,7... ce qui n'est pas expressif au premier abord. Les nombres indiqués expriment des centimètres cubes de solution de trypsine à 0,1 p. 100 agissant en présence de 0,5 cm^3 de sérum.

Les chiffres fournis par STEVENIN oscillent autour de 0,006. Il s'agit ici de centimètres cubes de sérum empêchant l'action coagulante de 0,1 cm^3 d'une dilution de trypsine vis-à-vis du lait.

Il est intéressant de remarquer que seul EVAN SHUTE ne fait pas intervenir l'addition de protides au milieu mis en expérience. La dégradation fermentaire s'opère sur les protides apportés par un centimètre cube de sérum sanguin. Un titrage acidimétrique de l'acidité libre apparue permet de suivre la désintégration.

Le titrage effectué avec une liqueur N/70 donne des lectures assez faibles mais, néanmoins, suffisantes pour obtenir une bonne précision. Cependant, il faut reprocher à une telle pratique l'incertitude causée par la variation du taux des protides avec les différents sérums et la nécessité de se reporter à des sérums considérés comme normaux.

Les méthodes qui utilisent la mise en évidence d'une attaque limite du ferment sur une substance solide, comme celles de Fiessinger, Marcus, Mandelbaum, Fuld Gross et les procédés d'Achalme, Ascoli, Bezzola qui emploient les modifications du milieu sous l'action d'un léger excès de ferment, ne peuvent que déterminer le pouvoir antiprotéolytique. En effet, dans cette façon d'opérer qui consiste à rechercher la plus forte action trypsique susceptible d'être inhibée par le sérum il n'est pas possible d'exprimer un résultat pour les sérums présentant un pouvoir trypsique.

Après avoir reconnu l'existence de sérums susceptibles de favoriser dans un système « ferments trypsiques + protide » la libération des amino-acides, nous nous sommes attaché à établir un mode opératoire d'application générale qui permette de satisfaire à tous les besoins. Cette propriété du sérum sanguin sur les systèmes « ferments trypsiques + protide » peut se représenter schématiquement ainsi :

Ferments trypsiques + protide + sérum → augmentation de la capacité de libération des acides aminés du système
ou
→ diminution

CHAPITRE II.

CHOIX ET ÉTABLISSEMENT D'UNE TECHNIQUE.

Choix d'une technique.

Tenant compte des observations précédentes nous avons établi une technique précise et dont les conditions d'exécution ont été dégagées de l'arbitraire autant que cela reste possible dans le domaine des diastases. *Le cours des réactions employées est si complexe que nous avons vainement essayé d'opérer sans une gamme témoin.*

En effet, la libération des acides aminés à partir du protide est par trop sous l'influence des moindres variations des facteurs actifs pour permettre d'exprimer le pouvoir antiprotéolytique d'un sérum donné en valeur absolue.

Dans ces conditions *seule la méthode comparative est applicable.*

Pour cela, *il faut établir une gamme constituée par une série d'essais comportant des doses décroissantes de pancréatine mises en présence d'une quantité fixe de fibrine.* Dans l'un des systèmes « ferments trypsiques + protide » convenablement choisi, le sérum est introduit. En se référant à la gamme on apprécie les modifications engendrées par le sérum sur le système. Ces modifications consistent généralement en une action opposée à celle

de la pancréatine, mais parfois en une action de même sens. *Les résultats des essais de la gamme permettent d'établir une courbe sur laquelle se situe celui obtenu en présence du sérum. On déduit ainsi immédiatement le sens et la valeur de l'action de ce dernier.*

Si le sérum examiné possède un pouvoir antiprotéolytique l'action de la pancréatine introduite dans le milieu réactionnel est partiellement inhibée. La dégradation de la fibrine dans la fiole contenant le sérum se trouve être au même stade, ou tout au moins à un stade proche de celui d'une fiole renfermant une quantité moindre et connue de pancréatine. Nous trouvons ainsi, en valeur absolue, la quantité de pancréatine qui a subi l'action inhibitrice du sérum. *Mais nous pouvons aussi donner à cette valeur l'expression d'un pourcentage qui réalise la mesure du pouvoir antiprotéolytique.*

Si le sérum en expérience possède un pouvoir protéolytique son action trypsique s'ajoute à celle de la pancréatine mise en réaction et la dégradation de la fibrine se trouve être à un stade plus avancé que dans la fiole de la gamme renfermant la même quantité de pancréatine. Le résultat peut être alors rapproché de celui d'un essai contenant une quantité supérieure et connue de pancréatine. Cet accroissement de la dégradation correspond à une certaine quantité de ferment, et *son pourcentage représente le pouvoir protéolytique.*

Choix du protide.

La fibrine de porc desséchée s'est imposée à nous puisqu'elle est à la Pharmacopée l'étalon servant au dosage des enzymes protéolytiques. L'étalonnage se fait par comparaison avec l'échantillon fourni par le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments. Il faut s'assurer d'une fibrine bien dégraissée qui se laisse facilement mouiller sans conduire à la formation de grumeaux.

Choix du ferment.

L'utilisation d'une suspension de pancréatine ou de trypsine est indifférente à la seule condition d'en avoir déterminé le titre par la méthode officielle inscrite au Codex. Il nous paraît fondé de choisir la *pancréatine du Codex* obtenue par dessiccation à basse température de la pulpe de pancréas de porc et simple dégraissage à l'éther car elle subit ainsi le minimum de manipulations. Elle doit renfermer tous les enzymes et en tous cas leurs proportions doivent être constantes. Elle doit posséder un titre fixé par le Codex et exprimé en acide amino-acétique.

Choix du sérum.

Le sang se prélève par ponction veineuse et à jeun pour éviter les erreurs dues au passage des ferments trypsiques dans le milieu sanguin au cours de la période de digestion. En effet, M. Loeper [51, 52] dans ses travaux sur l'élimination des ferments par l'urine a montré que la trypsine, presque nulle avant le repas, s'élève progressivement et régulièrement ensuite pour atteindre son acmé à la sixième heure. L'heure d'apparition des ferments trypsiques semble correspondre à l'époque de sécrétion maximum du pancréas, aussi ces renseignements doivent-ils faire pratiquer la *prise de sang le matin à jeun. L'échantillon ne doit pas être additionné de substance anticoagulante.* On laisse exsuder le sérum mais si cela est nécessaire les hématies sont séparées par centrifugation. La présence d'hémoglobine dans le sérum est l'indice d'une décomposition partielle des globules rouges. Dans ce cas il y a passage des ferments des globules dans le sérum ce qui le rend inutilisable.

Choix de la méthode de dosage terminal.

Nous nous sommes adressé aux méthodes chimiques susceptibles de présenter à la fois des caractères de précision et de simplicité désirables pour les examens cliniques.

Avec Evan Shute, l'action trypsique peut être évaluée par un dosage de l'acidité libérée, *mais il nous a paru encore plus séduisant de doser les acides aminés résultant de la désintégration enzymatique.* La libération des amino-acides est en effet le meilleur test de l'action protéolytique du milieu et leur détermination quantitative mesure le degré d'activité trypsique.

Trois méthodes en particulier permettent de les doser avec exactitude.

Méthode Siegfried (réaction carbaminique). Cette méthode pondérale, longue et peu commode, se résume ainsi : les acides aminés, en présence de l'eau de chaux, fixent le gaz carbonique pour donner des sels alcalino-terreux des acides carbamiques correspondants ; le digestat trypsique traité par l'hydrate de baryte est soumis à l'action d'un courant de gaz carbonique. La baryte non combinée est précipitée sous forme de carbonate et les sels des acides carbamiques restent en solution. La liqueur est filtrée, puis, par chauffage, les carbamates se décomposent et le carbonate de baryum précipite. De la quantité de carbonate de baryum recueillie se déduit l'activité trypsique.

Méthode de Van Slyke [53]. La méthode de Van Slyke très précieuse pour des travaux de recherche est trop délicate pour être préconisée en clinique courante. Elle consiste, à l'aide d'un appareil spécial, à recueillir et mesurer l'azote dégagé par l'action de l'acide nitreux sur les amines aliphatiques, en particulier sur les α amino-acides.

Méthode de Sörensen [54]. Son principe est le suivant : le formol en excès réagissant sur les acides ami-

nés bloque la fonction amine et permet la titration de la fonction acide en présence de la phtaléine du phénol. L'addition de formaldéhyde forme un dérivé méthylénique de formule

$$R—\underset{\displaystyle COOH}{\underset{|}{CH}}—N = CH_2$$

dans lequel l'acidité apparaît.

L'avantage de cette méthode sur celles utilisées jusqu'à maintenant se manifeste non seulement dans sa rapidité d'exécution mais encore dans la netteté du terme de la réaction. On sait que les acides aminés formolisés restent des acides faibles dont les sels fortement hydrolysés sont très alcalins à la phénolphtaléine. Aussi pour obtenir la neutralité en présence de cet indicateur faut-il ne pas se contenter de l'apparition d'une teinte rosée. Mais en opérant par comparaison nous n'aurons pas à tenir compte de cette remarque et nous prendrons comme terme de la réaction le passage de l'incolore au rose sans chercher à obtenir une teinte foncée qui enlève de la précision dans l'appréciation du virage.

Nous retiendrons cette méthode volumétrique très exacte et de mise en œuvre facile dans tout laboratoire. Nous indiquerons ensuite l'emploi de la méthode électrométrique plus rigoureuse mais qui nécessite un appareillage spécial permettant la mesure du pH à chaque instant de la titration.

Fixation des conditions expérimentales du milieu réactionnel.

Au cours d'essais préliminaires dans lesquels nous avons fait varier à l'extrême les proportions relatives de fibrine et de pancréatine nous avons choisi les quantités des réactifs qui permettaient de faire des lectures volumétriques assez fortes pour réduire les erreurs de mesure. Les quantités de fibrine et de pancréatine ont une certaine dépendance aussi sont-elles choisies simultané-

ment afin de mettre à la disposition du ferment une notable quantité de protide en excès. L'addition de *750 mg. de fibrine* est suffisante pour rendre négligeable l'apport protidique du sérum sanguin, surtout si l'on tient compte de ce que les protides du sang sont moins facilement attaqués. Pour cette quantité de fibrine nous avons reconnu après de nombreux essais que *50 mg. de pancréatine du Codex* devaient être ajoutés.

Si la température optimum d'action de la pancréatine est de + 40° pour les essais de longue durée et de + 50° pour ceux de 1 h. à 2 h., *nous préférons opérer à + 37°*, température à laquelle se manifeste le pouvoir antifermentaire dans l'organisme. A cette température le chauffage peut être maintenu 2 h. sans que l'on puisse noter une diminution de l'activité du ferment.

La réaction optimum du milieu est au voisinage de pH 7,8 mais un milieu légèrement acide n'empêche pas l'activité fermentaire. *Nous choisissons pH 7* voisin de celui du sang et obtenu si nécessaire par neutralisation convenable en prenant comme indicateur externe le tournesol.

L'agitation du milieu réactionnel joue un très grand rôle, *aussi conseillons-nous d'assurer une agitation permanente* en présence de perles de verre pour éviter le dépôt de la fibrine sur le fond du vase.

Nous avons fixé la durée d'action du ferment à 1 h. 30 car ainsi la quantité d'acides aminés libérés est suffisante pour être mesurée avec une bonne approximation et la conservation de l'activité du ferment est assurée.

Expression du résultat.

Toutes ces conditions étant fixées et rigoureusement suivies nous pouvions espérer déduire directement du titrage acidimétrique exprimé en acide amino-acétique les pouvoirs trypsique et antitrypsique. Mais l'expérience montre de petites différences dans la marche de la pro-

téolyse au cours d'opérations conduites séparément. Il faut les attribuer à la difficulté de maintenir la température rigoureusement constante ainsi que d'obtenir une agitation identique. Pour obvier à cet inconvénient on se trouve dans l'obligation d'opérer par comparaison à une gamme. Cette gamme préparée avec des quantités connues et échelonnées de pancréatine permet d'exprimer la valeur du pouvoir antiprotéolytique. Pour cela il suffit de comparer la libération des acides aminés obtenue en présence du sérum sanguin à celle produite par des quantités connues de pancréatine.

La quantité de pancréatine qui donnerait en l'absence de sérum sanguin la même libération d'acides aminés comparée à celle réellement mise en présence du sérum donne la possibilité de dire si l'on a affaire à un pouvoir protéolytique ou antiprotéolytique.

D'ailleurs de cette façon l'expression du résultat se trouve simplifiée : elle se traduit par le pourcentage d'inhibition ou d'activation du système fermentaire.

Nous proposons de définir selon le cas : le pouvoir antiprotéolytique du sérum examiné par le pourcentage de la fibrine non dégradée à la suite de l'action inhibitrice d'un centimètre cube de ce sérum dans les conditions expérimentales fixées précédemment.

Le pouvoir protéolytique du sérum examiné par le pourcentage de l'accroissement de fibrine dégradée à la suite de l'action d'un centimètre cube de ce sérum dans les mêmes conditions.

Technique.

Matériel :

Fioles coniques dites d'Erlenmeyer de 250 cm³ ;

Pipettes graduées de 1 cm³, 5 cm³, 10 cm³, 15 cm³, 20 cm³, 25 cm³ ;

Entonnoirs de 60 mm. de diamètre ;

Filtres ;

Balance sensible au milligramme ;
Bain-marie à thermostat réglé à 37° } ou appareil
Agitateur mécanique } de WARBURG

RÉACTIFS :

Fibrine de porc desséchée étalonnée et dont on détermine l'acidité ;

Eau bi-distillée neutre à 37° ;

Pancréatine du Codex. — S'emploie en suspension préparée par agitation de 500 mg. de pancréatine avec 250 cm³ d'eau bi-distillée. Il est bon de vérifier la réaction de cette suspension et de la neutraliser si nécessaire au moyen de la soude diluée ;

Sérum sanguin privé de toute hématie ;

Solution titrée de soude N/50 ;

Solution alcoolique de phénolphtaléine à 1 p. 100 ;

Solution de formol à 40 p. 100 neutralisée par la soude en présence de phtaléine du phénol.

MODE OPÉRATOIRE :

Préparer sept fioles coniques dites « ERLENMEYER » de 250 cm³ numérotées et contenant quelques billes de verre.

Les six premières constituent la gamme et la septième sert à l'essai du sérum à examiner.

Introduire à partir de la première les quantités suivantes d'eau bi-distillée neutre à 37° qui représentent le complément à 50 cm³ de la suspension de pancréatine ultérieurement ajoutée : 45, 40, 35, 30, 25, 20, 24 cm³.

Mettre dans les sept fioles les 750 mg. de fibrine à la surface de l'eau et agiter doucement pour en obtenir le mouillage progressif. En opérant ainsi la fibrine n'a pas tendance à s'agglomérer.

La dernière fiole reçoit en plus 1 cm³ du sérum sanguin en expérience.

Ajouter aux fioles à partir de la première et dans l'ordre : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 25 cm³ de la suspension de pancréatine, ce qui correspond respectivement à 10, 20, 30, 40, 50, 60, 50 milligrammes de pancréatine. Les

six premières fioles constituent la gamme à laquelle sera comparée la septième fiole.

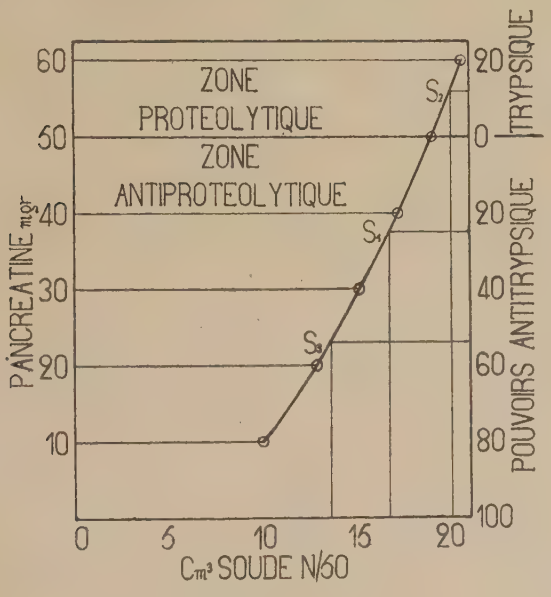
Boucher les fioles au liège et maintenir au bain-marie à 37° avec agitation modérée mais continue si possible.

Après 1 h. 30, refroidir rapidement et filtrer le contenu des fioles. Doser les acides aminés libérés sur une même portion aliquote du filtrat limpide, par exemple 40 cm^3. Ajouter à chaque prise de filtrat 0,2 cm^3 de solution alcoolique de phénolphtaléine à 1 p. 100 puis de la soude N/50 jusqu'à obtention d'une coloration rose. Par addition de 10 cm^3 de formol préalablement neutralisé en présence de phénolphtaléine le mélange se décolore. La nouvelle quantité de soude N/50 nécessaire pour obtenir le virage au rose mesure les acides aminés libérés.

Etablir un graphique en portant en abscisses les volumes de soude et en ordonnées les quantités de pancréatine. A chacune des six quantités de pancréatine qui s'étagent entre 10 et 60 milligrammes correspond un volume de soude nécessaire pour neutraliser les acides aminés libérés. Nous avons ainsi une gamme de six points qui permettent de tracer une courbe très proche d'une droite.

Le nombre de centimètres cubes de soude N/50, mesurant les acides aminés libérés dans la septième fiole qui contient 50 mg. de pancréatine et le sérum, se place en un point de la courbe construite. L'ordonnée de ce point correspond sur l'échelle de gauche du graphique à une certaine quantité de pancréatine, différente de celle réellement introduite dans cette fiole. Dans le cas où le sérum possède un pouvoir antiprotéolytique cette quantité est inférieure à 50 mg. Il est facile de déduire le pourcentage de la pancréatine qui a subi l'inhibition, c'est-à-dire, le pouvoir antiprotéolytique du sérum. Pour faciliter la détermination de ce pourcentage, l'échelle de droite a été partagée en 100 parties égales numérotées à partir du point représentant les 50 mg. de pancréatine mis en présence du sérum et cela dans le sens des quan-

tités décroissantes du ferment. La lecture de la valeur du pouvoir antiprotéolytique correspondant à une ordonnée déterminée est ainsi directe.



Graphique 1.

A chacune des six quantités de pancréatine correspond un volume de soude nécessaire pour neutraliser les acides aminés libérés de la quantité fixe de fibrine. Les six points forment une courbe proche d'une droite. L'action d'un centimètre cube de sérum sanguin sur un système renfermant 50 mg. de pancréatine fournit une lecture volumétrique de soude qui se place sur la courbe. L'ordonnée de cette lecture indique sur l'échelle de gauche la quantité de pancréatine active et sur l'échelle de droite le pouvoir antitrypsique ou le pouvoir trypsique selon le cas.

Dans le cas d'un sérum à pouvoir protéolytique la quantité de pancréatine relevée sur le graphique est supérieure à celle de 50 mg. effectivement mise. Le pourcentage de l'augmentation de la quantité de pancréatine, c'est-à-dire le pouvoir protéolytique, se lit directement sur l'échelle de droite divisée avec la même unité que précédemment mais dans le sens des quantités croissantes de pancréatine.

Exemple :

Dans un essai effectué selon les indications précédentes les acides aminés libérés dans les fioles de la gamme correspondent aux chiffres suivants : 10, 12,6, 15, 17,2, 19, 20,6, qui représentent des centimètres cubes de soude N/50.

La courbe I traduit ces résultats et permet de trouver la valeur du pouvoir antiprotéolytique des sérums essayés. Ainsi le sérum S_1 dont la fiole nécessite 16,7 cm^3 de soude N/50 pour la neutralisation des acides aminés possède un pouvoir antiprotéolytique de 25, ce qui correspond à un état normal. Un autre sérum S_2 pour lequel 20 cm^3 de soude N/50 sont nécessaires correspond à un pouvoir trypsique de 12. Le sérum S_3 qui a réduit la quantité d'amino-acides libérés à une valeur correspondant à 13,4 cm^3 possède un pouvoir antiprotéolytique de 54, ordre de grandeur généralement rencontré au cours de la grossesse.

Remarques :

1° Si la fibrine présentait une acidité assez forte, il faudrait ajouter à chaque fiole la quantité de soude nécessaire pour obtenir la neutralité préalable au tournesol.

2° Si le sérum possède une teinte foncée, il peut modifier la coloration du virage. Pour obvier à cet inconvénient, dans chaque fiole de la gamme, ajouter au moment du titrage la quantité de sérum correspondant à la portion aliquote utilisée. Dans certains cas cette pratique peut se révéler insuffisante aussi devient-il nécessaire d'utiliser la méthode électrométrique. C'est là, la méthode de choix pour tous les cas si l'on dispose d'un potentio-pH-mètre. Nous nous sommes servis d'un appareil à électrodes de verre et au calomel. Pour obtenir des résultats identiques à ceux fournis par les dosages en présence de phtaléine du phénol, il suffit de neutraliser l'acidité en prenant pH 8,8 comme terme de la neutrali-

sation. En toute rigueur, il faudrait réaliser la première neutralisation à pH 7,0 et la seconde à pH 9,0, mais il n'est pas nécessaire d'atteindre ce degré de précision puisque nous comparons les essais à une gamme obtenue dans les mêmes conditions opératoires.

3° Le dosage des acides aminés s'effectue sur une portion quelconque du filtrat mais il faut que la portion choisie soit la même pour tous les essais au cours d'une même série.

4° Une seule courbe a été dessinée sur le graphique I afin de lui conserver toute sa clarté. La représentation de plusieurs gammes fournirait un faisceau de courbes parallèles situées de part et d'autre de celle figurée.

5° La quantité de pancréatine introduite dans la fiole six est supérieure à celle mise en réaction avec le sérum sanguin dans la fiole sept afin de tracer la portion de courbe correspondant au pouvoir trypsique que possèdent exceptionnellement certains sérums. *Notre méthode permet ainsi de chiffrer le pouvoir trypsique de la même façon qu'elle détermine le pouvoir antitrypsique au cours d'une manipulation unique.*

Justifications.

La *technique de détermination du pouvoir antiprotéolytique* du sérum sanguin que nous proposons est d'une grande simplicité de principe et d'exécution. *Elle offre,* comparativement aux autres procédés employés antérieurement, *l'intérêt majeur de chiffrer le phénomène* étudié grâce à un titrage chimique et de donner ainsi au résultat cherché une valeur plus scientifique que s'il s'agissait d'une simple approximation.

Le *mode opératoire choisi a permis de mettre en évidence un pouvoir protéolytique de certains sérums,* ce qui ne semble pas avoir été signalé jusqu'à présent.

Les acquisitions essentielles qu'il réunit concernent divers facteurs :

1° *Le milieu réactionnel* représenté par le système « ferments protéolytiques + protide » sur lequel s'exerce l'activité du sérum qu'on se propose de titrer, dont tous les déterminants ont été fixés expérimentalement : choix et proportions respectives des constituants, température et durée de l'action fermentaire. Le maintien du milieu à température constante, notamment, ne présente pas de difficultés à l'aide d'un thermostat du type de ceux utilisés en sérologie ou en physiologie.

2° *Le titrage terminal* qui met en œuvre la technique classique dite formol-titration, de SÖRENSEN. Il s'agit, en fait, d'un dosage acidimétrique, véritablement élémentaire et d'une exactitude très satisfaisante, les résultats étant entachés d'une erreur inférieure à ± 2 p. 100.

3° *L'expression des résultats* qui traduit le pouvoir antiprotéolytique par *le pourcentage de réduction de l'activité trypsique du système fermentaire* dans lequel a été introduit le sérum étudié par simple lecture d'un graphique.

Grâce à cette technique il est possible d'obtenir dans les mêmes conditions *le pourcentage de l'accroissement de l'activité trypsique* dans le cas d'un sérum à pouvoir trypsique positif.

Bien qu'en fait le pouvoir protéolytique négatif ou positif d'un sérum donné ne soit pas déterminé en valeur absolue mais seulement en valeur relative, notre technique n'en reste pas moins très précise par la détermination rigoureuse des caractéristiques expérimentales mises en œuvre, tant en ce qui concerne les constituants du milieu réactionnel que relativement aux conditions d'exécution et à l'exactitude de la méthode choisie pour le dosage terminal. Enfin, mentionnons que, si la détermination d'un ou de plusieurs pouvoirs antiprotéolytiques demande un délai de trois heures, le travail réellement nécessaire ne représente que la moitié de ce temps.

TROISIÈME PARTIE.

Travaux personnels

sur

des cas cliniques

CHAPITRE I.

GÉNÉRALITÉS SUR LES RÉSULTATS OBTENUS.

Statistique des examens pratiqués.

Depuis 1942, nous avons examiné un certain nombre de sérums de femmes venant consulter pour un état de grossesse ou des motifs intéressant la gynécologie.

La documentation constituée par l'ensemble de ces consultantes a une triple provenance :

1° Un petit nombre d'observations du Service de la Maternité PINARD.

2° Le plus grand nombre des examens nous a été adressé par M. H. VIGNES, qui, comme l'indiquent les références ci-dessous (1), s'est attaché depuis de longues

(1) I. — Les tendances actuelles dans le traitement de l'avortement (avec P. CONVERT). *Prog. méd.*. 25 janvier 1919.

II. — Avortement probablement dû à une endométrite streptococcique ; nouvelle gestation ; pyélo-néphrite à streptocoque, vaccinothérapie ; accouchement normal à terme. *Bull. Soc. Obstét. Gynéc. Paris*, 14 juin 1926, p. 351.

III. — Avortement par maladies de la nidation. *Concours méd.*, 15 août 1926, p. 2117.

IV. — Les causes et le mécanisme de l'avortement dans l'espèce humaine (avec BARBARO). *Soc. Path. comp.*, 1926 ; *Concours méd.*, 1926, nos 27, 29, 31, 33, 35 et 38.

V. — Avortement habituel (quatre avortements dont deux avec constatation d'infection déciduale aigüe) ; cinquième gestation : présence de streptocoques dans les gencives et dans l'écoulement vaginal : auto-vaccin ; accouche-

années à faire la lumière sur l'étiologie des avortements spontanés.

3° Enfin des observations de recrutement personnel complètent les documents précédents.

Les cas que nous avons pu observer se répartissent ainsi :

Catégories	Nombre de cas étudiés	Nombre de déterminations du P. A.
Cas de grossesse....	168	228
Cas de non grossesse.	146	188
Totaux	314	416

Les quatre cent seize résultats obtenus nous ont permis d'établir une statistique qui donne des renseignements sur la valeur moyenne de l'intensité du phénomène envisagé tant au cours de la grossesse, qu'en période de non gestation, et sur ses variations dans ces deux états.

Nous avons groupé les cas observés selon leur fréquence pour chaque valeur du pouvoir antiprotéolytique, ce qui fournit deux tracés distincts rapprochés sur un même graphique (graphique II) pour en faciliter la comparaison.

---

ment à terme d'un enfant vivant. *Bull. Soc. Obstét. Gynéc.*, 10 janvier 1927, p. 34.

VI. — Avortements par infection de la caduque. *Méd. pratique*, 30 avril 1927.

VII. — Le traitement de l'avortement habituel par l'extrait thyroïdien. *Prog. méd.*, 13 août 1927 ; *Rev. Path. comp.*, juin 1927, p. 688.

VIII. — Avortement habituel et extrait thyroïdien. *J. Praticiens*, 29 octobre 1927, p. 709.

IX. — A propos des causes de l'avortement spontané. *Puériculture*, 1931, n° XV, 10 mai, p. 450.

X. — Avortement par infection streptococcique de la caduque. *Bull. Soc. Path. comp.*, 13 octobre 1931.

XI. — Avortement spontané. *Rev. Path. comp. et d'Hyg. gén.*, n°s 557 et 558, janvier, février 1945, p. 51.

Dans le cas de la grossesse nous avons pu traduire par une courbe (graphique III) les variations du pouvoir antiprotéolytique en fonction de la durée de la gestation.

De même au cours du cycle menstruel, les valeurs du pouvoir antiprotéolytique représentent un phénomène qui s'exprime également par une courbe suggestive (graphique IV).

Valeurs du pouvoir antiprotéolytique.

Les valeurs limites et les valeurs moyennes des pouvoirs antiprotéolytiques dans les cas que nous avons étudiés s'établissent ainsi :

Catégories	Valeurs limites		Valeurs moyennes
	minima	maxima	
168 cas de grossesse....	30	73	53
146 cas de non grossesse.	12	40	19,3

Parmi les cent quarante six femmes non enceintes nous trouvons quatre cas à action indifférente et neuf observations dans lesquelles nous avons rencontré un pouvoir protéolytique. Si nous ne faisons pas intervenir ces cas, pour calculer la moyenne uniquement sur les cent trente trois offrant un pouvoir antiprotéolytique, le chiffre trouvé (20) n'est pas très éloigné de 19,3. Nous voyons que les deux moyennes obtenues, 53 pour les cas de grossesse et 19,3 pour les cas de non grossesse sont nettement différentes. Leur différence ne prend de valeur pratique qu'en fonction de la fidélité et de la sensibilité de la méthode utilisée, aussi allons-nous envisager, par l'examen de ces deux qualités, l'importance que l'on peut lui attribuer.

La *fidélité* offerte par la méthode pour plusieurs déterminations simultanées du pouvoir antiprotéolytique sur un même sérum est de l'ordre *d'une unité.*

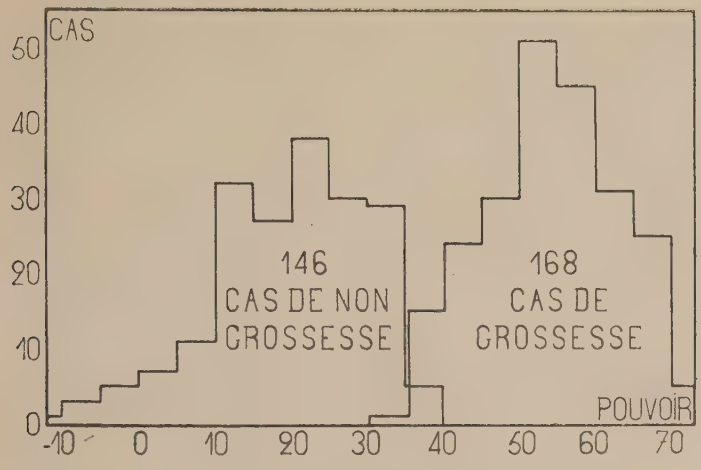
La *sensibilité* de la méthode indiquée dans les justifications est explicitée par l'erreur relative affectant les opérations analytiques. Cette erreur (± 2 p. 100) est très faible et indique que la technique utilisée est d'une grande sensibilité. Il convient de voir à quoi correspond, exprimée en unité de pouvoir antiprotéolytique, cette sensibilité. Ainsi nous trouvons sur la courbe du graphique I que la moyenne de 53 relative aux femmes enceintes correspond dans le dosage terminal à une lecture de 13,5 cm³ de soude N/50 et que la moyenne de 19,3 ayant trait aux femmes non enceintes correspond à une lecture de 17,1 cm³ de soude N/50. La différence entre ces deux lectures est donc de 3,6 cm³ de soude N/50 sur lesquels l'erreur absolue possible avec nos moyens de mesure ne dépasse pas ± 0,07 cm³. La quantité de 3,6 cm³ de soude N/50 correspondant à environ 24 unités du pouvoir antiprotéolytique, chaque unité se rapporte à 0,15 cm³ de soude N/50. Comme la précision de la lecture du dosage est à ± 0,07 cm³ près *c'est donc avec une approximation d'une demi unité que le pouvoir antiprotéolytique se trouve déterminé.*

Interprétation des valeurs du pouvoir antiprotéolytique.

Les calculs précédents permettent d'apprécier les possibilités de la technique proposée en ce qui concerne plus particulièrement le diagnostic de la grossesse. En effet la moyenne trouvée pour les femmes enceintes examinées s'avère très différente de celle des femmes non enceintes. L'étude de la répartition des valeurs obtenues par rapport à leur moyenne respective, dans chaque catégorie de femmes, permet de classer les femmes dans l'une ou l'autre connaissant leur pouvoir antiprotéolytique.

Valeurs discriminant la grossesse de la non-grossesse : Pour cela, nous les groupons pour chaque tran-

che de cinq unités du pouvoir en prenant le point zéro pour origine commune des deux zones : protéolytique et antiprotéolytique. Nous pouvons tracer ainsi le graphique II comportant deux courbes, l'une qui englobe l'origine pour les cas de non grossesse et l'autre pour les cas de grossesse.



Graphique II.

Le nombre de cas examinés est porté en ordonnées pour chaque tranche de cinq unités du pouvoir. Ce graphique de fréquences montre la répartition des femmes en deux groupes distincts selon l'état gravidique ou non.

Nous constatons que les sérums varient entre certaines limites, qu'ils se groupent nombreux autour de chaque moyenne, et que peu d'entre eux correspondent à un pouvoir protéolytique. Pour la zone protéolytique comportant neuf cas la limite est représentée par —12 et pour la zone antiprotéolytique comprenant quatre cent un cas la limite maximum est 73. La courbe qui se rapporte aux femmes enceintes se place à peu près entièrement en dehors de la zone occupée par les cas dans lesquels on ne note pas de grossesse.

Valeurs communes aux deux catégories : Les deux surfaces enveloppées par les traits pleins se chevauchent sur une faible portion dont il faut dégager la signification. Dans cette zone commune se placent seize femmes enceintes dont le pouvoir antiprotéolytique est inférieur à 40 et cinq femmes non enceintes dont le pouvoir est supérieur à 35. Parmi ces dernières, on trouve des faits anormaux pour quatre d'entre elles. C'est ainsi que, pour la première, on relève un retard de règles d'une vingtaine de jours au moment du prélèvement de sang dont l'examen indique un pouvoir de 38. Comme la réalité de la grossesse n'a pu être établie chez cette femme avortant habituellement, nous sommes dans l'obligation de la faire entrer dans le premier groupe de femmes alors qu'elle aurait du être sans doute incluse dans le second. La deuxième observation litigieuse concerne une jeune fille de seize ans présentant des règles rares et des douleurs utéro-ovariennes tout le long du mois, pour laquelle le pouvoir est de 39. Ce cas ne peut être considéré comme tout à fait normal. Une autre malade, ayant des pertes blanches invétérées avec prurit, soumise à un traitement par le distilbène quelques semaines auparavant, offre un pouvoir de 40. Ce ne sont pas encore là des conditions normales. Dans un dernier cas nous trouvons une salpingite avec réaction de Besredka positive pour un pouvoir de 39.

En ayant soin d'écarter ces cas pathologiques dans lesquels le pouvoir peut subir un accroissement nous voyons que normalement *pour les femmes non enceintes le pouvoir antiprotéolytique ne dépasse pas 35.* Outre les observations que nous venons de relever, il faut mentionner les causes d'erreur dues à une mort récente de l'œuf, le pouvoir antiprotéolytique n'étant pas encore revenu à son niveau normal.

De plus, les travaux des auteurs indiquent qu'il faut s'attendre à une élévation du pouvoir antiprotéolytique dans les pneumonies, bronchopneumonies et toutes les suppurations.

Parmi les seize femmes enceintes comprises dans la zone commune aux deux courbes et dont les pouvoirs sont inférieurs à 40 il faut relever également un pourcentage très élevé d'anomalies. En effet, dans sept cas, les malades venaient consulter pour avortement habituel et quatre d'entre elles qui ont pu être suivies ont eu une grossesse anormale. L'une accoucha d'un macéré au onzième mois, les deux autres avortèrent respectivement au sixième mois et au soixante-cinquième jour. Une autre parvint à accoucher, quoique prématurément, à sept mois et demi et nous reviendrons sur ce cas pour montrer l'influence d'un traitement institué en vue d'augmenter son pouvoir antiprotéolytique. Dans trois autres cas il s'agissait d'hémorragies persistantes qui conduisirent finalement à un curettage. D'autre part deux malades se firent examiner pour avoir eu, l'une, plusieurs mort-nés, l'autre, une rétention d'œuf mort à la grossesse précédente. Pour une malade dont le pouvoir effectué au cinquante-huitième jour était de 34, un nouvel examen pratiqué au cent quarante-septième jour donnait le chiffre de 68 et elle mena sa grossesse à terme. Enfin, dans les trois dernières observations nous ne pûmes dégager les motifs de la valeur peu élevée du pouvoir pour deux d'entre elles, et pour la dernière il ne fut pas possible d'obtenir de renseignements ultérieurs suffisants pour en donner l'explication.

Par cet examen rapide des observations comprises dans la zone commune des courbes du graphique II, nous voyons que les cas pathologiques s'y rencontrent à peu près seuls. L'importance de cette zone se trouve être accrue dans notre statistique par le fait que les examens n'ont pas été pratiqués sur toutes les femmes d'une consultation sans discrimination, mais qu'à la base, il y avait un choix plus particulièrement orienté vers *les malades qui avortent habituellement et chez lesquelles, précisément, le pouvoir antiprotéolytique subit un abaissement.*

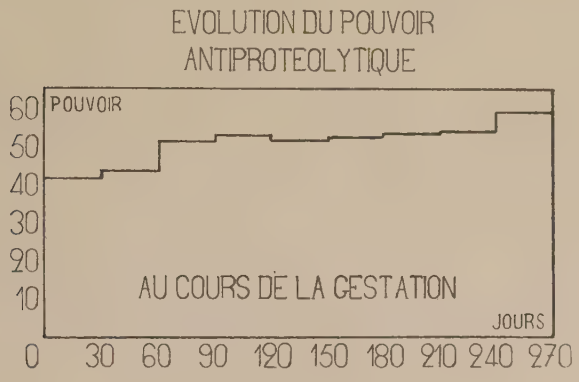
Au demeurant, le fait que dans ces conditions une certaine proportion de cas correspond à des valeurs du pouvoir antiprotéolytique communes aux deux catégories, grossesse et non grossesse, ne saurait diminuer en rien l'intérêt de la détermination de cette propriété du sérum en vue du diagnostic de la grossesse.

Variations du pouvoir antiprotéolytique au cours de la gestation.

Dans le graphique III, nous avons construit la courbe des valeurs prises par le pouvoir antiprotéolytique au cours de la gestation. L'allure générale de la courbe témoigne d'un accroissement progressif du pouvoir à partir du début jusqu'à la fin de la grossesse. La moyenne établie sur l'ensemble des femmes fécondées et pour lesquelles l'examen a été réalisé dans les trente jours suivant l'apparition des dernières règles montre déjà à ce moment une notable augmentation avec le chiffre de 43. L'élévation du pouvoir antiprotéolytique se fait plus rapide du soixantième au quatre-vingt-dixième jour ; dès lors il atteint une valeur relativement importante qui le porte à 51,5. A partir de cette époque et jusqu'à l'approche du dernier mois l'augmentation est progressive mais peu élevée puisque du deux cent dixième ou deux cent quarantième jour la moyenne ne s'élève que de 2,5 gagnant le chiffre 54. Dans les trente derniers jours de la gestation l'accroissement est plus sensible et le maximum de la valeur de la moyenne est atteint avec le chiffre 59. Ce graphique met en évidence les modifications importantes de la valeur du pouvoir antiprotéolytique au cours de la grossesse.

Ces résultats sont du même ordre que ceux trouvés par Grafenberg [27], partiellement en accord avec le travail de Becker [28] qui trouve une augmentation au seul moment de l'accouchement et entièrement en opposition avec les déterminations de Stevenin [12] qui ne signale pas de modifications.

En outre, un renseignement des plus intéressants fourni par le graphique III est la précocité de l'augmentation du pouvoir antiprotéolytique après la fécondation. Nous avons vu que la moyenne des cas examinés dans les trente premiers jours était de 43, chiffre nettement différencié de celui de la moyenne des femmes non enceintes qui s'établit à 19,3.



Graphique III.

Enfin il est remarquable de constater que *la courbe de l'élévation du pouvoir antiprotéolytique au cours de la gestation est de même allure croissante que celle de la folliculinémie.* C'est ainsi qu'Evan Shute [**29**] a pu proposer le dosage de la substance œstrogène du sang par la mesure du pouvoir antiprotéolytique.

Le pouvoir antiprotéolytique instrument de diagnostic de la grossesse.

Il résulte de ce qui précède que *la détermination du pouvoir antiprotéolytique permet d'affirmer l'état de grossesse dans la plupart des cas et cela d'une façon précoce.* Grâce à cette opération la biochimie apporte maintenant sa contribution au diagnostic de la grossesse

parallèlement aux renseignements cliniques et biologiques.

A ce titre cet examen chimique nous paraît devoir être soumis à une réglementation restrictive. Si la biologie fournit les méthodes de référence, le plus souvent, la détermination chimique que nous avons précédemment exposée pourra éviter d'y avoir recours. Elle lui substitue en effet un examen réalisable en trois heures, ne nécessitant aucun matériel spécial. La rapidité d'exécution est mise à profit dans le diagnostic des grossesses extra-utérines et des môles hydatiformes, cas dans lesquels il peut être extrêmement important de connaître le résultat au plus tôt, et, c'est là, une des indications majeures de la technique chimique. Ses facilités d'exécution ne doivent pas être laissées à certains laboratoires qui, du fait de la réglementation, ont vu avec regret diminuer considérablement les demandes de diagnostics biologiques émanant du propre chef de femmes désireuses de se livrer à bon escient à des tentatives d'avortement, aussi faut-il étendre à la détermination du pouvoir antiprotéolytique la réglementation instituée par le décret du 18 mai 1940. Si les dispositions de ce décret sont exactement respectées les supercheries constatées à différentes reprises ne peuvent avoir lieu. La substitution de personne facilement écartée par un contrôle sérieux de la carte d'identité, il ne reste que la possibilité de tromperie sur l'origine de l'urine, chose impossible si le biologiste prend soin de faire un sondage. Dans le cas de la recherche du pouvoir antiprotéolytique l'utilisation du sérum sanguin étant nécessaire la femme n'a aucune excuse valable pour faire objection à la ponction veineuse. D'autre part, la pratique, éminemment condamnable, de l'envoi par intermédiaire des urines prélevées sans témoin médical, est rendue impossible et empêche toute supercherie.

Variations du pouvoir antiprotéolytique après l'accouchement.

Si l'augmentation du pouvoir antiprotéolytique s'installe aussi rapidement après la fécondation on peut se demander comment s'effectue sa diminution après l'accouchement. Voici un tableau rapportant six cas dans lesquels nous avons déterminé le pouvoir antiprotéolytique au cours de la grossesse, puis, à nouveau, après l'expulsion du produit de conception.

Date du premier examen	Pouvoir antiprotéolytique	Date de l'accouchement	Date du second examen	Pouvoir antiprotéolytique	Jours écoulés depuis l'accouchement
1er décembre	51	25 janvier	23 janvier..	35	3
1er avril....	60	7 août	12 août.....	40	5
8 avril.....	61	23 mai	31 mai	52	8
1er décembre	53	27 janvier	3 février....	51	8
24 mai.....	67	15 septembre	7 octobre...	34	22
23 mai.....	50	2 juin	14 août.....	9	83

Dans un autre cas, celui d'un avortement survenu le 7 mai, le pouvoir antiprotéolytique déterminé le 13 du même mois est de 51 et le 19 juin il n'est plus que de 37. D'après les résultats précédents il faut penser que *le pouvoir antiprotéolytique reprend sa valeur normale à la suite de l'expulsion de l'œuf après une durée équivalente à un cycle menstruel.*

Il faut remarquer en outre que la baisse du pouvoir antiprotéolytique serait plus sensible si on avait pu toujours obtenir le chiffre maximum atteint dans les derniers temps de la gestation. Ajoutons aussi la nécessité de faire une réserve pour les cas d'infection post-partum dans lesquels cette baisse peut ne pas se produire.

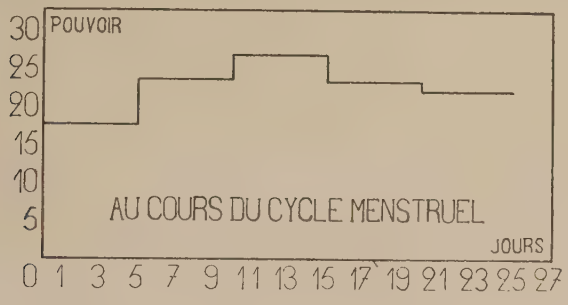
Variations du pouvoir antiprotéolytique au cours du cycle menstruel.

Sur le graphique IV nous avons représenté les variations de la valeur du pouvoir antiprotéolytique au cours du cycle menstruel. Pour cela nous avons calculé la moyenne des pouvoirs antiprotéolytiques effectués sur l'ensemble des femmes non enceintes en les classant en cinq tranches, chacune représentant une période de cinq jours et la première étant comptée à partir du jour de l'apparition des règles. L'allure générale de la courbe indique le passage par un maximum vers le milieu du cycle. C'est pour la première tranche de cinq jours que le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin se trouve être le plus faible. Il augmente notablement dans les cinq jours suivants et atteint son maximum entre le dixième et le quinzième jour. A partir de ce moment la baisse se produit régulièrement jusqu'à la fin du cycle. Nous n'avons pas mentionné sur le graphique la sixième tranche dont le chiffre est plus bas que celui de la cinquième mais toutefois ne se raccorde pas à la première tranche parce que ce lot est constitué par un nombre de cas bien moins élevé que les précédents.

Il faut retenir de ce graphique l'allure générale du phénomène mais bien remarquer que les dénivellations sont moins importantes que dans le cycle de chaque femme car le calcul de la moyenne sur des nombres inégaux de cas pour les diverses tranches a pour résultat d'atténuer les différences et d'écraser la courbe. Dans les quelques cas où plusieurs examens au cours du cycle ont été réalisés nous avons trouvé des différences plus marquées. Voici deux exemples : pour le premier, le jour de l'apparition des règles le pouvoir antiprotéolytique est de 14, au cinquième jour il tombe à 0, puis remonte à 23 au seizième jour et se trouve à 18 le vingt-troisième jour. Pour le second, le pouvoir antiprotéolytique est de 11 au sixième jour, de 25 au treizième jour, de 16 au dix-huitième jour.

De ces résultats nous déduisons *qu'il n'est pas indifférent de faire le prélèvement à une période indéterminée du cycle et, de préférence, on choisit les environs du vingtième jour,* moment où la valeur du pouvoir antiprotéolytique subit le minimum de variations.

ÉVOLUTION DU POUVOIR ANTIPROTÉOLYTIQUE



Graphique IV.

Il est particulièrement intéressant de constater que la courbe représentative du pouvoir antiprotéolytique n'est pas homologue de celle de la folliculinémie au cours du cycle menstruel comme elle semble l'être au cours de la gestation. Pour le pouvoir antiprotéolytique le maximum se situe entre le dixième et le quinzième jour après les règles alors que pour la folliculinémie il se place près de la fin du cycle menstruel. Les deux périodes où l'accroissement est le plus sensible coïncident : à la fin du deuxième mois et dans le dernier mois de la gestation. On pourrait être ainsi amené à considérer, comme l'a fait Evan Shute, que la détermination du pouvoir antiprotéolytique correspond à un dosage d'une substance œstrogène du sang. Mais nous croyons en réalité qu'il n'en est pas ainsi. Il faut signaler en effet que si les variations du pouvoir antiprotéolytique et de la folliculinémie sont dans le même sens, les deux phénomènes sont loin, quantitativement, d'être du même ordre de grandeur, la valeur du pouvoir antiprotéolytique variant en

moyenne au cours de la gestation de 41 à 59 alors que la folliculinémie passe dans les mêmes conditions de 20 U.R. à 1000 U.R.

Ces considérations et d'autres dont nous donnerons un aperçu plus loin nous conduisent d'ailleurs à penser que le pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin représente une propriété beaucoup plus générale que la production d'une substance œstrogène au cours de la gestation.

Le pouvoir antiprotéolytique et les modalités des règles.

Par ailleurs, d'une part, nous avons recherché s'il y avait une relation entre la durée des règles et la valeur du pouvoir antiprotéolytique ; d'autre part, nous avons vérifié s'il s'établissait un rapport entre cette dernière valeur et la longueur du cycle menstruel. Cette double investigation a été effectuée pour les cas de non grossesse ainsi que pour ceux de grossesse. Dans ce but, nous avons groupé, comme dans le graphique II, les valeurs du pouvoir antiprotéolytique par cinq, et nous avons relevé le nombre de femmes selon le nombre des jours de durée des règles et selon la longueur du cycle menstruel. En ce qui concerne les cas de non grossesse et pour les jours de la durée des règles compris entre deux et huit, c'est-à-dire ceux pour lesquels nous avions un nombre suffisant de femmes, nous avons trouvé une courbe ayant la même forme que celle du graphique II. Dans ce même groupe de femmes il est obtenu une courbe identique pour la répartition des cas effectuée selon la durée du cycle menstruel. Nous avons fait le même travail au sujet des cas de grossesse et le tracé des courbes présente la même allure générale que celle de la courbe correspondante du graphique II.

Le pouvoir antiprotéolytique chez la fillette impubère.

Les quelques déterminations du pouvoir antiprotéolytique sur des sérums sanguins appartenant à des fillettes impubères, que nous avons pu pratiquer, nous ont fourni des valeurs comparables à celles obtenues chez des femmes adultes non enceintes, mais cependant légèrement plus faibles dans l'ensemble.

CHAPITRE II.

INTÉRÊT DU POUVOIR ANTIPROTÉOLYTIQUE EN CLINIQUE.

Dans le chapitre précédent nous nous sommes familiarisés avec les valeurs du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin de la femme enceinte ou non. Dans celui-ci nous allons envisager l'intérêt qui peut en résulter pour l'obstétrique et la gynécologie.

A. — OBSTÉTRIQUE.

Diagnostic de la grossesse en évolution.

Le premier intérêt du pouvoir antiprotéolytique qui vient à l'esprit a été vu précédemment, c'est celui de fonder un diagnostic de la grossesse ou de confirmer les signes cliniques de cet état par un moyen simple et rapide. Cet examen est particulièrement indiqué par son caractère de quasi instantanéité dans le diagnostic des grossesses extra-utérines et des môles. Mais la recherche du pouvoir antiprotéolytique est également une méthode susceptible de renseigner sur la vitalité fœtale. Nous avons recueilli quelques observations de femmes chez lesquelles la grossesse a été interrompue par mort de l'œuf.

I. — *Observation 10936* (1).

Madame F..., 22 ans, a un cycle menstruel de 29 jours ; la durée des règles est de 5 jours, précédées de douleurs. Cette malade fait une fausse couche le 9 août. L'œuf est clair, les villosités sont normales, les cellules déciduales sont à peine différenciées, on note la présence d'hémorragies de la caduque. Le retour de couches ne s'est pas encore présenté le 22 septembre, jour où le pouvoir antiprotéolytique est de —5.

II. — *Observation 10324.*

Madame H..., a un cycle menstruel de 28 jours ; les règles sont prolongées, non douloureuses. Les dernières règles sont du 3 janvier. La malade présente des pertes sanguines à partir du 9 avril. Il est institué un traitement au Proluton. Un œuf clair est expulsé le 23 juillet. Le pouvoir antiprotéolytique déterminé le 19 juillet est de 15.

III. — *Observation 1694.*

Madame J..., a un cycle menstruel de 26 jours ; la durée des règles est de 5 jours ,sans douleurs. Les dernières règles sont du 19 décembre 1942. La malade présente une rétention d'œuf mort depuis un mois, quand, le 26 avril, le pouvoir antiprotéolytique est de 21.

IV. — *Observation 11434.*

Madame J..., 37 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 6 jours. Les dernières règles sont du 1er octobre 1943. La malade présente une rétention d'œuf mort quand, le 16 mars 1944, le pouvoir antiprotéolytique est de 22. Un traitement par la folliculine est institué. Les règles réapparaissent le 24 mai et le 6 juin le pouvoir antiprotéolytique est de 34.

V. — *Observation de la consultation externe de la Maternité Pinard, août 1943.*

Madame B..., 28 ans, entre dans le service le 4 août pour état comateux, œdème et crises d'éclampsie. L'urée sanguine est de 0 g.,70 par litre, la constante d'Ambard 0,095, l'albumine dans les urines est de 10 g. par litre, la tension arté-

(1) Les observations portant des numéros 10000 et la suite représentent des consultantes particulières de M. H. Vignes, alors que celles portant des numéros inférieurs proviennent de son service hospitalier de la Maternité Pinard.

rielle variable est de 20/10, le fond d'œil est normal. Les dernières règles sont du 17 décembre 1942, le fœtus est mort à l'entrée dans le service, moment où le pouvoir antiprotéolytique est de 28. Le 11 août l'état de la malade est bien amélioré, l'expulsion fœtale n'a pas eu lieu, le pouvoir antiprotéolytique est de 16.

VI. — *Observation 11628.*

Madame G..., a un cycle menstruel de 20 à 25 jours ; la durée des règles est de 4 à 5 jours. Les dernières règles sont du 17 octobre 1943. La malade paraît présenter un œuf mort le 30 juin 1944, jour où son pouvoir antiprotéolytique est de 28. Madame G... fait une fausse-couche le 20 juillet 1944 pour laquelle on note une sclérose, des villosités avec disparition des axes vasculaires, sans phénomène inflammatoire.

Ces observations prouvent la baisse du pouvoir antiprotéolytique après la mort *in utéro*. Malgré l'incertitude sur le moment de cette mort on peut dire que la baisse doit s'effectuer rapidement puisque le chiffre le plus élevé que nous ayons pu noter a été de 28. Dans tous les cas le pouvoir antiprotéolytique a apporté une utile indication pour confirmer des diagnostics cliniques qui peuvent être parfois embarrassants comme dans celui de l'observation III.

Il apparaît ainsi que dès la mort du fœtus la défense maternelle contre les villosités placentaires n'étant plus nécessaire l'organisme retrouve un niveau normal pour ses propriétés antiprotéolytiques.

Nous avons rencontré une seule observation dans laquelle la mort très récente du fœtus et près du terme n'a pu être décelée.

VII. — *Observation de la consultation externe de la Maternité Pinard, janvier 1944.*

Madame P..., 35 ans, a un cycle menstruel de 25 à 26 jours ; la durée des règles est de 4 à 5 jours. Les dernières règles sont du 24 avril 1943. La malade, primipare, ne sent plus remuer depuis le 4 janvier. Le pouvoir antiprotéolytique à la date du 13 janvier est de 73 et l'accouchement se produit le lendemain.

La perception des derniers mouvements ne correspond sans doute pas au moment de la mort mais en tout état de cause la mort remontait au plus à 9 jours avant la date du prélèvement de sang.

Le pouvoir antiprotéolytique dans les avortements habituels.

Cherchons maintenant à établir s'il y a des relations entre les valeurs du pouvoir antiprotéolytique et la prédisposition aux avortements habituels. Voici quelques observations se rapportant à cette question.

VIII. — *Observation 10595.*

Madame G..., a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 5 jours, sans douleurs. Les dernières règles sont du 3 janvier. La malade ayant eu un enfant mort à la précédente grossesse il est fait un pouvoir antiprotéolytique qui donne la valeur 66. L'enfant mourra *in utéro* par la suite.

IX. — *Observation 10581.*

Madame M..., a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 5 jours. Les dernières règles sont du 11 novembre. La malade consulte pour métrorragies. Le pouvoir antiprotéolytique est de 61 le 29 février. Le 10 mars se produit un avortement très hémorragique.

X. — *Observation 10617.*

Madame M..., a un cycle menstruel de 30 jours ; la durée des règles est de 3 à 4 jours. Les dernières règles sont du 16 juin 1942. La malade a présenté des accouchements prématurés d'enfants non viables. Le pouvoir antiprotéolytique est de 60 le 27 février 1943. Le 28 février elle accouche prématurément d'un enfant de 2.900 g. mesurant 47 cm. Le placenta petit : 390 g. est le siège d'une sclérose vasculaire.

XI. — *Observation 11560.*

Madame P..., 29 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 4 jours. Les dernières règles sont du 24 février. La malade consulte pour menace de fausse-couche. Le pouvoir antiprotéolytique est de 38 le 5 mai. Le lendemain la malade fait effectivement une fausse-couche.

XII. — *Observation 12090.*

Madame P..., 33 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 3 jours. La malade consulte pour prophylaxie de fausse-couche. Le pouvoir antiprotéolytique est de 38 le 30 juin et par la suite la preuve de la grossesse est faite.

XIII. — *Observation 10994.*

Madame S..., 23 ans, a un cycle menstruel de 30 jours ; la durée des règles est de 5 à 8 jours. Les dernières règles sont du 11 juin. La malade consulte pour avortements répétés à la suite d'une syphilis acquise à l'âge de 16 ans. Le pouvoir antiprotéolytique est de 37 le 9 septembre.

XIV. — *Observation 10551.*

Madame D..., a un cycle menstruel de 24 jours ; la durée des règles est de 5 à 6 jours. Les dernières règles sont du 15 janvier 1943. La malade consulte pour avoir eu une grossesse précédente terminée prématurément au 6e mois. Le pouvoir antiprotéolytique est de 31 le 1er mars. Après avoir subi un traitement mercuriel et iodé la nouvelle grossesse ira presqu'à terme.

XV. — *Observation 10292.*

Madame T..., 25 ans, a un cycle menstruel long. Les dernières règles sont du 20 septembre 1942. La malade consulte pour stérilité à la suite d'un avortement. Le pouvoir antiprotéolytique est de 30 le 15 décembre 1942. Le 22 mai il atteint 43. Le 26 août se produit l'accouchement d'un fœtus macéré. Le 22 septembre le pouvoir antiprotéolytique est de 18 et le 19 octobre il s'est abaissé à 12.

XVI. — *Observation 11035.*

Madame V..., 22 ans, a un cycle menstruel de 35 jours ; la durée des règles est de 6 jours. Les dernières règles sont du 15 novembre 1943. La malade consulte pour prophylaxie d'avortement. Le pouvoir antiprotéolytique est de 34 le 13 janvier 1944. Un traitement mercuriel est institué. Le 21 mars le pouvoir antiprotéolytique est de 68.

XVII. — *Observation 11389.*

Madame R..., 37 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 5 jours. Les dernières règles sont du 2 janvier. La malade consulte pour avortement antérieur.

Le pouvoir antiprotéolytique est de 39 le 26 février. Un traitement mercuriel est prescrit.

XVIII. — *Observation 827.*

Madame G..., 32 ans, a ses dernières règles le 8 septembre 1942. La malade consulte pour avoir accouché prématurément au 6e mois à 3 reprises. Le pouvoir antiprotéolytique est de 30 le 8 décembre 1942. Il est prescrit un traitement mercuriel avec autohémothérapie. Le pouvoir antiprotéolytique monte à 42 le 15 décembre puis à 54 le 24 avril. L'accouchement prématuré se produit le 29 avril, il s'agit d'un enfant de 1.740 gr. mesurant 41 cm. Le placenta pèse 370 gr.

Parmi les onze dernières observations se rapportant à des femmes avortant ou accouchant prématurément d'une façon habituelle nous relevons trois observations à pouvoir antiprotéolytique normal, les huit autres possédant une valeur nettement inférieure à la moyenne.

Dans l'observation XVI pour une grossesse de deux mois la valeur 34 est en-dessous de la moyenne générale 43 trouvée au cours du deuxième mois, valeur qui s'élève au troisième mois à 51. Dans l'observation XI ayant trait à une grossesse de deux mois et demi pour laquelle on devrait trouver une valeur voisine de 51 le chiffre 38 est encore bas. Pour les observations XIII, XV et XVIII, une grossesse ancienne de trois mois devrait présenter une valeur de 53 alors que nous avons respectivement 37, 30 et 30. Dans l'établissement du graphique II relatif à la fréquence des cas pour les mêmes valeurs du pouvoir antiprotéolytique nous avons déjà relevé le nombre important de femmes avortant habituellement parmi celles représentant une faible valeur du pouvoir antiprotéolytique au cours de leur grossesse.

De cette considération on est naturellement amené à rechercher les moyens d'augmenter le pouvoir antiprotéolytique en vue de vérifier si l'évolution de la grossesse peut être améliorée. L'observation XVIII présente un premier essai dans ce sens par la prescription d'une médication mercurielle et de l'autohémothérapie. Dès la

première semaine du traitement le pouvoir antiprotéolytique s'élève de 30 à 42, puis atteint, quatre mois plus tard 54. Cette valeur est alors tout à fait normale.

Modifications du pouvoir antiprotéolytique sous l'influence de quelques thérapeutiques.

Examinons maintenant quelques cas de variations du pouvoir antiprotéolytique sous l'action de divers traitements au cours de la gestation.

Influence de la thyroxine et du cholestérol : Les rapports étroits des propriétés antiprotéolytiques du sérum avec les albumines ont incité M. H. Vignes à essayer la thyroxine susceptible d'augmenter l'utilisation de ces protides ainsi que le cholestérol qui est donné, au contraire, pour leur médicament d'épargne.

XIX. — *Observation 510.*

Madame M., 22 ans, a ses dernières règles le 30 mai 1942. Le pouvoir antiprotéolytique déterminé le 13 mars 1943 est de 57. La malade subit le même jour une injection de 2 mg. de thyroxine. Le lendemain le pouvoir antiprotéolytique est de 58 et le 15 mars il est de 57. Le 16 mars se produit l'accouchement d'un enfant de 3.260 g. mesurant 52 cm.

L'administration de thyroxine n'a eu aucune influence sur la valeur du pouvoir antiprotéolytique.

XX. — *Observation 89.*

Madame C., 29 ans, a ses dernières règles le 10 avril 1942. La malade est vue pour une cardiopathie. Dans ses antécédents obstétricaux on trouve deux accouchements normaux et deux avortements spontanés. Le pouvoir antiprotéolytique est de 68 le 7 janvier 1943. Le lendemain il est injecté de l'huile cholestérolée. Le 9 janvier le pouvoir antiprotéolytique est de 70, le 11 janvier de 57 et le 12 janvier de 56. Le 14 janvier avant tout début de travail il est fait une césarienne.

L'administration d'huile cholestérolée a produit dans ce cas une baisse du pouvoir antiprotéolytique décelée le troisième jour après l'injection.

Influence de l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol.

XXI. — *Observation de la consultation externe de la Maternité Pinard, août 1943.*

Madame L., 33 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 4 à 5 jours. Les dernières règles sont du 19 mai 1943. La malade consulte le 2 août pour métrorragies survenues le 14 juillet et le jour même. Le pouvoir antiprotéolytique est de 46. Le 6 août la perte de sang survient à nouveau mais plus abondante. Le 7 août est commencée l'autohémothérapie associée au sulfarsénobenzol ; il est pratiqué le même traitement à chaque détermination du pouvoir antiprotéolytique qui est de 49 le 10 août, 60 le 13 août, 66 le 17 août, 54 le 20 août, 60 le 24 août.

L'autohémothérapie combinée au sulfarsenobenzol a eu pour résultat dans ce cas d'augmenter notablement la valeur du pouvoir antiprotéolytique.

XXII. — *Observation 10787.*

Madame B., a un cycle menstruel de 26 à 28 jours. La durée des règles est de 5 jours, sans douleurs. Les dernières règles sont du 22 janvier 1943. La malade consulte le 20 mai 1943 pour métrorragies durant depuis le 10 de ce même mois. Le 20 mai 1943 le pouvoir antiprotéolytique est de 46. Survient une fausse couche. Les règles réapparaissent le 19 août ; une nouvelle grossesse s'installe. La malade est soumise à l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol, à chaque fois le pouvoir antiprotéolytique est déterminé. Le 15 novembre il est de 55, le 23 de 51, le 27 de 58, le 30 de 50. le 4 décembre de 50, le 9 de 51, le 16 de 55.

Comme dans l'observation précédente le traitement utilisé a accru et maintenu la valeur du pouvoir antiprotéolytique.

Voici une autre observation du même type mais plus complète.

XXIII. — *Observation 10543.*

Madame S., a un cycle menstruel de 28 jours, la durée des règles est de 4 jours avec douleurs le premier jour. La ma-

lade est suivie depuis plusieurs années pour pertes de sang au moment de l'ovulation. Elle consulte le 5 février 1943 pour stérilité regrettée. Les dernières règles sont du 28 novembre 1942. Elle a perdu du sang les 2 décembre et 4 janvier. Elle présente le soir un état subfébrile avec une respiration rapide. A l'examen l'utérus est globuleux, gros, avec zones molles et dures. Il est institué un traitement iodomercuriel. Le 7 février, la malade saigne et le 18 elle expulse le fœtus. L'examen histologique montre des villosités normales. La malade ayant été réglée le 24 juillet consulte à nouveau le 26 août 1943. A cette date le pouvoir antiprotéolytique est de 30 et la réaction de Bordet-Wassermann négative. Le traitement par autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol est commencé et sera pratiqué à chaque détermination du pouvoir antiprotéolytique.

Voici les variations du pouvoir antiprotéolytique relevées pour cette malade au cours d'une grossesse terminée le 30 avril.

Dates	P. A.	Intervalles
26 août 1943	30	
4 septembre 1943	40	9
8 septembre 1943	38	4
13 septembre 1943	13	5
17 septembre 1943	14	4
21 septembre 1943	15	4
25 septembre 1943	23	4
29 septembre 1943	33	4
4 octobre 1943	18	5
8 octobre 1943	20	4
12 octobre 1943	39	4
16 octobre 1943	30	4
20 octobre 1943	27	4
22 octobre 1943	18	2
25 octobre 1943	20	3
29 octobre 1943	13	4
2 novembre 1943	30	4
5 novembre 1943	34	3
10 novembre 1943	39	5
15 novembre 1943	42	5
18 novembre 1943	58	3
22 novembre 1943	42	4
26 novembre 1943	44	4
29 novembre 1943	50	3
2 décembre 1943	53	3

Dates	P. A.	Intervalles
8 décembre 1943	43	6
13 décembre 1943	48	5
20 décembre 1943	43	7
27 décembre 1943	47	7
3 janvier 1944	35	7
10 janvier 1944	29	7
17 janvier 1944	55	7
20 janvier 1944	47	3
24 janvier 1944	60	4
31 janvier 1944	58	7
3 février 1944	58	3
7 février 1944	59	4
10 février 1944	56	3
14 février 1944	59	4
17 février 1944	62	3
21 février 1944	62	4
24 février 1944	61	3
6 mars 1944	47	11
9 mars 1944	68	3
15 mars 1944	66	6
21 mars 1944	68	6
23 mars 1944	70	2
27 mars 1944	68	4
30 mars 1944	65	3
6 avril 1944	71	7

L'examen du tableau ci-dessus montre que jusqu'au milieu du quatrième mois le pouvoir antiprotéolytique est resté à une valeur relativement basse et s'est montré instable. Au cinquième mois il faut noter un fléchissement coïncidant avec un espacement de l'autohémothérapie combinée au sulfarsenobenzol. Par la suite les valeurs trouvées furent progressivement croissantes et assez élevées. Il est remarquable de rencontrer une baisse de 61 à 47 au cours d'un intervalle de repos de 11 jours. Terminons cette observation en mentionnant que pour la première fois, grâce au traitement sans doute, cette malade a pu arriver au terme de sa grossesse et mettre au monde un enfant vivant de 3.150 g.

Le pouvoir antiprotéolytique et les métrorragies.

XXIV. — *Observation 346.*

Madame D., 36 ans, présente des règles abondantes, régulières. Les dernières règles sont du 13 mars 1942. La malade accouche le 22 février 1943 et à partir du 3 mars se produisent des hémorragies accompagnées de poussées fébriles. Le 17 mars au cours d'une rémission de la fièvre le pouvoir antiprotéolytique est de 50.

La guérison se produit sans qu'il ait été procédé à une révision utérine.

XXV. — *Observation 12034.*

Madame B., 27 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 8 jours. Les dernières règles sont du 18 février. La malade consulte pour métrorragies. Le pouvoir antiprotéolytique est de 36 le 5 mai. La persistance des métrorragies conduit à un curettage.

XXVI. — *Observation 12464.*

Madame P., 24 ans, a un cycle menstruel de 26 à 29 jours ; la durée des règles est de 6 jours. Les dernières règles sont du 23 juin. La malade présente des métrorragies au cours de la grossesse. Le pouvoir antiprotéolytique est de 35 le 18 septembre. Un traitement au Lutogyl est institué. Une fausse couche se produit à la fin de septembre.

Dans l'observation XXVI les hémorragies des suites de couches coïncident avec un pouvoir antiprotéolytique qui se maintient à un niveau élevé. Dans les observations XXV et XXVI les métrorragies en cours de grossesse sont accompagnées d'un pouvoir antiprotéolytique assez faible.

Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de fibrome.

Nous n'avons qu'une seule observation de fibrome apparu au début de la grossesse.

XXVII. — *Observation 11616.*

Madame B., 31 ans, a un cycle menstruel de 21 à 25 jours ; la durée des règles est de 5 jours, sans douleurs. Les der-

nières règles sont du 20 février. Le pouvoir antiprotéolytique déterminé le 27 juin est de 58 ce qui représente une valeur normale.

Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas d'hyperthyroïdisme.

XXVIII. — *Observation de la consultation externe de la Maternité Pinard, 12 novembre 1943.*

Madame S., 35 ans, a un cycle menstruel de 30 à 35 jours. La durée des règles est de 2 jours, sans douleurs. Les dernières règles sont du 20 mai, la malade qui consulte pour un prurit possède des signes d'hyperthyroïdisme. Le pouvoir antiprotéolytique est de 55 le 15 novembre, ce qui ne montre pas d'anomalie.

Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de pleurésie.

XXIX — *Observation 11321.*

Madame A., 36 ans ; ses dernières règles sont du 8 novembre 1944. A la fin d'une pleurésie le pouvoir antiprotéolytique effectué le 15 avril 1945 est de 69. Ce chiffre est parmi les plus élevés que nous ayons trouvés, ceci est en concordance avec les augmentations signalées par les auteurs au cours des infections.

Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de décalcification.

XXX. — *Observation 11185.*

Madame P., 36 ans, a un cycle menstruel de 28 jours, la durée des règles est de 4 à 5 jours. Les dernières règles sont du 10 juin 1943. La malade consulte pour une grande asthénie et présente une décalcification. Le pouvoir antiprotéolytique est de 56 le 20 octobre 1943. En janvier l'azotémie s'élève à 0,60 g./litre, l'albuminurie atteint 0,60 g. par litre et la tension artérielle est de 18-11 avec grande instabilité. Le 24 janvier 1944, le pouvoir antiprotéolytique est de 66 et le 31 janvier de 67. L'état de la malade fait décider l'accouchement prématuré qui permet d'obtenir un enfant vivant de 1.370 g. mesurant 42 cm. Dans ce cas d'albuminurie

gravidique le pouvoir antiprotéolytique conserve une valeur normale.

B. — GYNÉCOLOGIE.

Elimination du diagnostic de grossesse.

Parmi les renseignements susceptibles d'être fournis par le pouvoir antiprotéolytique en gynécologie, l'élimination du diagnostic de grossesse est de première importance. Citons une observation plus particulièrement typique, parmi d'autres, dans laquelle le pouvoir antiprotéolytique aurait pu remplacer le diagnostic biologique.

XXXI. — *Observation 10825.*

Madame D., a un cycle menstruel de 28 jours, les règles durent 4 à 5 jours. Les dernières règles sont du 5 mars. La malade présente une aménorrhée et un gros utérus globuleux en juin. Le 21 de ce mois le pouvoir antiprotéolytique est de 22. Pour confirmer l'élimination d'un cas de grossesse nous faisons ensuite une réaction de Friedmann qui est négative. L'utérus entre en involution par la suite.

Voici deux autres observations du même ordre :

XXXII. — *Observation 11618.*

Madame F., 45 ans, a un cycle de 28 jours, les règles durent 3 à 4 jours, les dernières règles sont du 2 juin. La malade est examinée pour une tumeur pelvienne. Le diagnostic de grossesse est éliminé par un pouvoir antiprotéolytique faible de 27.

XXXIII. — *Observation 10654.*

Madame P., a un cycle de 28 à 30 jours ; les règles durent 2 jours, la date des dernières règles est mal établie. Le 30 octobre nous faisons un pouvoir antiprotéolytique en vue de diagnostiquer une grossesse avec œuf vivant ou mort, une salpingite, un kyste de l'ovaire. En présence d'un pouvoir à 16, nous procédons à une réaction de Friedmann qui, négative, confirme l'absence d'une grossesse en cours.

Modifications du pouvoir antiprotéolytique sous l'influence de quelques thérapeutiques.

Influence de l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol.

Dans les observations qui suivent chaque détermination du pouvoir antiprotéolytique coïncide avec l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol.

XXXIV. — *Observation 10936.*

Il s'agit de la malade ayant fait l'objet de l'observation I. Après le traitement le pouvoir antiprotéolytique est passé à 20 le 27 septembre et à 13 le 1er octobre.

XXXV. — *Observation 10792.*

Madame B., 35 ans, a un cycle menstruel de 25 à 28 jours ; la durée des règles est de 3 à 4 jours, sans douleurs. Les dernières règles sont du 31 juillet. La malade consulte pour stérilité et oligoménorrhée. Le 15 septembre le pouvoir antiprotéolytique est de 10. Le traitement est commencé à ce moment. Le 20 septembre il est de 20, le 24 septembre il est de 27 et les règles apparaissent. Le 7 octobre la valeur du pouvoir antiprotéolytique est de 20, le 14 octobre de 23.

XXXVI. — *Observation 10948.*

Madame B., 38 ans, a un cycle menstruel de 28 jours. La durée des règles est de 3 à 4 jours, sans douleurs. Les dernières règles sont du 22 mai. Le 12 août le pouvoir antiprotéolytique est de 25. Le traitement est commencé à cette date. Le 14 août la valeur atteint 42, le 18 août 38. Une réaction de Friedmann négative fait la preuve de l'absence de grossesse. Le 18 septembre le pouvoir antiprotéolytique tombe à 16. Le 22 septembre il monte à 55, le 27 septembre il est à 57, puis le 6 octobre il redescend à 24.

Le début du traitement par autohémothérapie combinée au sulfarsenobenzol entraîne immédiatement une augmentation du pouvoir antiprotéolytique, la suspension des injections pendant un mois produit un fléchissement notable du pouvoir antiprotéolytique. La reprise du traitement s'accompagne à nouveau de son élévation.

XXXVII. — *Observation 6592.*

Madame B..., 38 ans, a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 4 jours. Les dernières règles sont du 12 décembre 1943. La malade consulte pour stérilité. Le 20 décembre 1943 le pouvoir antiprotéolytique est de 22. Le traitement commence ce jour. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

Dates	P. A.	Dates	P. A.
20 décembre	22	31 janvier	30
24 décembre	38	4 février	25
28 décembre	36	9 février	43
4 janvier	23	12 février	46
8 janvier	35	19 février	42
14 janvier	33	24 février	37
17 janvier	31		

Comme dans l'observation précédente l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol a accru et maintenu élevée la valeur du pouvoir antiprotéolytique.

XXXVIII. — *Observation 7160.*

Madame C..., le 17 novembre 1942 a un pouvoir antiprotéolytique de 10. Le 26 mai 1943, jour du début du traitement, le pouvoir antiprotéolytique est de 26. Cette valeur varie par la suite de la manière suivante :

Dates	P. A.	Dates	P. A.
26 mai	26	14 juin	30
29 mai	28	19 juin	22
1er juin	44	23 juin	21
5 juin	46	26 juin	20
9 juin	50	2 juillet	11
Intolérance au traitement : d'où cessation.		8 juillet	12

Dans ce cas, encore, la valeur du pouvoir antiprotéolytique a subi un notable accroissement sous l'influence du traitement, et, dès la cessation, sa diminution a été très sensible. Nous avons mis en évidence le même phénomène au cours de l'état de grossesse, mais, ici, il est incontestablement plus apparent.

Ces observations montrent d'une manière particulièrement nette que l'association de l'autohémothérapie au

sulfarsenobenzol préconisée par M. H. Vignes provoque une élévation de la valeur du pouvoir antiprotéolytique.

XXXIX. — *Observation 9605.*

Madame F..., a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles est de 5 jours, sans douleurs. Les dernières règles sont du 3 octobre. La malade consulte pour stérilité. Les résultats sont mentionnés dans le tableau suivant :

Dates	P. A.	Dates	P. A.
18 octobre 1943	39	21 décembre	29
25 octobre	40	16 mars 1944	22
15 novembre	22	3 avril	20
22 novembre	24	8 avril	21
15 décembre	18		

Le début du traitement a provoqué un accroissement du pouvoir antiprotéolytique, mais cette valeur ne s'est pas maintenue.

Influence du Sterandryl.

XL. — *Observation 10892.*

Madame B..., 37 ans, a un cycle menstruel de 30 jours. La durée des règles est de 4 à 5 jours. Les dernières règles sont du 25 mars. La malade subit un traitement par le Sterandryl au cours de ce mois. Le pouvoir antiprotéolytique est de. 52 le 9 mai ; l'avenir montre que la malade n'était pas enceinte.

Nous nous proposons de poursuivre par la suite les observations de cet ordre pour vérifier si ce traitement accroît dans tous les cas le pouvoir antiprotéolytique.

Influence des acides nucléiques.

XLI. — *Observation 8082.*

Madame L..., a un cycle menstruel de 28 jours ; la durée de ses règles est de 8 jours. Les dernières règles sont du 2 mars. La malade consulte pour métrorragies avec légère leucopénie. Le pouvoir antiprotéolytique est de 22 le 22 mars. A la suite du traitement par les acides nucléiques la détermination du pouvoir antiprotéolytique le 14 mai donne une valeur modérément élevée de 35.

Influence du distilbène.

XLII. — *Observation 11839.*

Madame G..., 38 ans, a un cycle menstruel long. La durée des règles est de 6 jours. Les dernières règles sont du 23 mai. La malade consulte pour pertes blanches. Elle est soumise au cours du mois de mai à un traitement par le distilbène. La valeur du pouvoir antiprotéolytique est élevée à 40 le 7 juin.

C'est là une indication qui mériterait d'être confirmée par d'autres examens.

Influence des cacodylates.

XLIII. — *Observation 4370.*

Madame B..., a un cycle menstruel de 28 jours. La durée des règles est de 5 jours. Les dernières règles sont du 22 octobre. La malade consulte pour stérilité. Le pouvoir antiprotéolytique est de 5 le 22 octobre. Il est institué un traitement par les cacodylates. Le 29 octobre il est de 9. Les règles surviennent le lendemain. Le 13 novembre le chiffre est de 9, le 16 novembre de 8, le 20 novembre de 18, le 24 novembre de 14, le 29 novembre de 17.

Les variations enregistrées sont de l'ordre de grandeur de celles trouvées au cours des cycles menstruels normaux.

Le pouvoir antiprotéolytique et les anomalies de la menstruation.

Insuffisance des règles.

XLIV. — *Observation 11304.*

Madame B..., 30 ans, a un cycle menstruel de 30 jours ; la durée des règles est de 3 jours. La malade consulte pour aménorrhée. Le pouvoir antiprotéolytique est de 34 le 21 janvier.

XLV. — *Observation 11137.*

Madame D..., 30 ans, a un cycle menstruel de 30 jours. La durée des règles est de 3 jours. Les dernières règles sont du 15 janvier. La malade consulte pour céphalée et règles pau-

vres. Le pouvoir antiprotéolytique est de 15 le 9 février. L'insuffisance des règles a donné pour l'observation XLIV une légère augmentation mais l'on ne retrouve pas cette modification dans l'observation XLV.

Règles trop fréquentes et abondantes.

XLVI. — *Observation 10969.*

Madame B..., 21 ans, a un cycle court, variable, et des règles trop abondantes. Cette malade présente un pouvoir protéolytique, et non pas un pouvoir antiprotéolytique, dont la valeur est de 6. Nous avons convenu pour ces cas exceptionnels de les chiffrer négativement, soit —6.

XLVII. — *Observation 10687.*

Madame P..., 33 ans, a un cycle de 26 jours. La durée de ses règles est de 8 jours, avec douleurs les deux premiers jours. Les dernières règles sont du 21 mars. Cette malade comme la précédente possède un pouvoir protéolytique de valeur 12.

Il est remarquable que sur deux cas de règles fréquentes et trop abondantes rencontrées dans nos observations les deux offrent un pouvoir protéolytique.

Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de fibrome.

XLVIII. — *Observation 10066.*

Madame D..., 41 ans, a un cycle menstruel de 25 à 26 jours. La durée des règles est de 7 à 8 jours. Les dernières règles sont du 19 juin. La malade consulte pour un fibrome. Le pouvoir antiprotéolytique est de 20 le 4 août.

Dans ce cas il n'y a donc pas de modification du pouvoir antiprotéolytique.

Le pouvoir antiprotéolytique dans la ménopause.

XLIX. — *Observation 10870.*

Madame R..., 50 ans, avait un cycle menstruel de 28 jours ; la durée des règles était de 3 jours. Les dernières règles sont

de février 1943. Le pouvoir antiprotéolytique est de 12 le 1er juin 1943.

L. — *Observation 6417.*

Madame R..., 57 ans, est ménopausée depuis plusieurs années, le pouvoir antiprotéolytique déterminé le 16 mai 1944 montre une valeur négative. Il s'agit donc d'un pouvoir protéolytique.

Le pouvoir antiprotéolytique dans les castrations.

LI. — *Observation de la consultation externe de la Maternité Pinard, mars 1944.*

Madame H..., 45 ans, est castrée pour fibrome le 17 mars 1944. Le pouvoir antiprotéolytique est de 52 le 28 avril, de 41 le 4 mai, de —2 le 15 juin, c'est-à-dire qu'il est devenu protéolytique.

LII. — *Observation de la consultation externe de la Maternité Pinard, avril 1944.*

Madame L..., 33 ans, est castrée pour fibrome accompagné d'hémorragies. L'opération est réalisée le 26 avril. Le pouvoir antiprotéolytique déterminé la veille est de 53, le 6 mai il s'élève à 58, le 11 mai il diminue à 52, puis le 22 juin à 40.

Dans les deux cas, le pouvoir antiprotéolytique anormalement élevé après l'opération diminue graduellement par la suite. Toutefois dans l'observation LII la valeur était très élevée avant l'opération, sans qu'il s'agisse de grossesse.

Le pouvoir antiprotéolytique dans les infections.

LIII. — *Observation 11601.*

Madame R..., 25 ans, a un cycle menstruel de 30 jours ; la durée des règles est de 7 jours. Les dernières règles sont du 20 mai. La malade consulte pour une douleur pelvienne gauche. L'examen clinique montre une masse dans la même région. La formule leucocytaire donne 79 p. 100 de polynucléaires. La réaction de Besredka est positive. Le pouvoir antiprotéolytique est de 39 le 31 mai.

LIV. — *Observation 11402.*

Madame D..., a un cycle menstruel de 28 jours. La durée des règles est de 15 jours. Les dernières règles sont du 10 février. La malade consulte pour un écoulement de pus. La réaction de Besredka est faiblement positive. Le pouvoir antiprotéolytique est de 52 le 11 mars.

Ces deux cas de femmes infectées fournissent un pouvoir antiprotéolytique anormalement élevé et ceci est en concordance avec les résultats des différents auteurs.

Il y a là confirmation de ce que nous avons avancé précédemment en ce qui concerne la signification profonde de la propriété antiprotéolytique du sérum. Les cas de femmes infectées, où le pouvoir antiprotéolytique est augmenté, révèlent bien comme nous l'avons laissé prévoir que cette propriété apparaît aussi bien au cours de la grossesse que des infections diverses. Ceci justifie qu'il s'agit d'une réaction générale de l'organisme qui est déclenchée par des causes multiples et non liée nécessairement à un mécanisme œstrogène.

Dans une certaine mesure la question peut ainsi se poser de la spécificité de l'élévation du pouvoir antiprotéolytique au cours de la grossesse. Sans préjuger de la causalité profonde du phénomène dans ce cas on peut tout au moins sur le plan pratique mettre à profit la valeur indéniable de cette détermination en éliminant les causes accessoires d'élévation d'origine infectieuse en vérifiant l'état du sujet par un examen somatique et en établissant dans le doute la formule leucocytaire.

CONCLUSIONS.

Les difficultés rencontrées dans la mesure des effets des ferments protéolytiques en rapport avec l'extrême complexité des réactions diastasiques nous ont conduit à proposer une nouvelle technique pour la détermination du pouvoir antiprotéolytique du sérum sanguin.

Cette technique caractérisée par une fidélité et une précision remarquables, d'une très grande simplicité d'exécution, présente sur les précédentes l'avantage de chiffrer le phénomène d'une façon claire, et nous a permis :

1°) *De donner une définition du pouvoir antiprotéolytique comme étant le pourcentage de la fibrine non dégradée sous l'action inhibitrice d'un centimètre cube de sérum dans les conditions expérimentales fixées.*

2°) *De mettre en évidence l'existence d'un pouvoir protéolytique* dans certains sérums sanguins, ce qui ne semble pas avoir été signalé jusqu'ici. Ce pouvoir protéolytique s'exprime par le *pourcentage de l'accroissement de fibrine dégradée sous l'action d'un centimètre cube du sérum dans les conditions de la technique.*

3°) De montrer par l'*étude de trois cent quatorze cas,* dont *cent soixante-huit cas de grossesse,* représentant *quatre cent seize déterminations effectives* que cette technique constitue en fait un moyen biochimique de diagnostic précoce de la grossesse.

La mise en œuvre de cette technique devra par suite faire l'objet d'une réglementation identique à celle des diagnostics biologiques de la grossesse. Une simple mo-

dification par l'addition des mots « et biochimiques » au texte du décret du 18 mai 1940 conduira à ce résultat.

4°) D'étudier les variations du pouvoir antiprotéolytique au cours de la *gestation*, du *post-partum*, du *cycle menstruel* et *chez la fillette impubère*.

5°) De montrer pour la valeur du pouvoir antiprotéolytique :

Sa diminution dans la *mort de l'œuf*,
dans les cas *d'avortements habituels*,
dans la *ménopause* avec parfois passage à un pouvoir protéolytique.

Son élévation dans les suites immédiates de la *castration*,
dans les *infections gynécologiques*.

Sa transformation en pouvoir protéolytique dans des cas de règles trop fréquentes et abondantes.

6°) D'indiquer la possibilité d'augmenter la valeur du pouvoir antiprotéolytique par *l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol* préconisée par M. H. Vignes avec tous les avantages pratiques que l'on peut en espérer, et cela, tant chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes.

7° D'observer l'influence de quelques thérapeutiques sur le pouvoir antiprotéolytique notamment celle de la *thyroxine*, *l'huile cholesterolée*, le *stérandryl*, les *acides nucléiques*, le *distilbène* et les *cacodylates*.

8° De remarquer que si l'on trouve une analogie dans les courbes de l'évolution du pouvoir antiprotéolytique et de la folliculinémie au cours de la gestation, il n'en est pas ainsi dans le cycle menstruel. Ce fait, joint à l'augmentation provoquée par les infections, conduit à penser que le *pouvoir antiprotéolytique mis en évidence et déterminé dans le sérum sanguin représenterait une propriété générale de l'organisme s'intégrant dans le cadre*

des réactions de défense et non liée nécessairement à un mécanisme œstrogène.

En résumé, du point de vue pratique, la détermination du pouvoir antiprotéolytique nous paraît surtout intéressante *comme instrument de diagnostic de la grossesse en évolution et de contrôle de l'efficacité du traitement de l'avortement habituel par l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol.*

Nous souhaitons que ce travail contribue grâce à l'acquisition d'une nouvelle technique biochimique à donner un renouveau d'intérêt à l'étude des pouvoirs anti et protéolytique en physiologie et en pathologie humaine.

Vu : .

Le Doyen,

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur.

G. ROUSSY.

Vu :

Le Président de la Thèse.

R. HAZARD.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Hammarsten. — *Maly's Jahresbericht* 1187, 17, 160.
2. Fermi. — *Zbl. Physiol.*, 1894.
3. Fermi et Pernossi. — *Zeitsch. f. Hygiène*, Bd. 18.
4. Mesnil. — Action empêchante des sérums pour la protéase des actinies *Ann. Inst. Past.*, 1901, 15, 352.
5. Mesnil et Mouton. — Sur l'action antiprotéolytique comparée des divers sérums sur l'amibodiastase et quelques diastases voisines. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 1019.
6. Sellier. — Action antiprotéolytique du sérum sanguin des animaux inférieurs (poissons et quelques types d'invertébrés) *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 57, n° 8, 628.
7. Müller. — Ueber das verhalten proteolytischen Leukozytenferments und seine antiferments in der normale und krankhaften ausscheidungen des menschlichen Koerpers. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, Bd 91, 3 und 4 heft 1907 et Bd 92, 3 und 4 heft 1908.
8. Müller et Jochmann. — Ueber eine eifache Methode zum nachweis proteolytische Fermentwirkung. *Münch. Méd. Wschr.*, 13 et 17 juillet 1906 1393-95.
9. Müller et Kolaczek. — Weitere Beitraege zur Kenntnis des proteolytischen leukozyten fermentes und seines Antifermentes. *Münch. Med. Wschr.*, 1907, 19 fév., n° 8, 355.
10. Müller et Wiens. — Ueber die Beinflussung des proteolytischen leucozyten Fermentes durch des Blutserum verschiedener Wiubeltierklanen. *Zbl. f. inn. Med.*, n° 38, 1907.
11. Zunz. — Recherches sur l'activation du suc pancréatique par les sels. *Ann. Soc. Roy. Méd. Belgique*, 1907, 63-273.
12. Stevenin (Henri) — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin, thèse Paris, 1911.
13. Loeper (M) et Esmonet (Ch.). — La résorption des ferments pancréatiques dans l'intestin sain et dans l'intestin malade. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, n° 1, 445.

14. Loeper (M.) et Esmonet (Ch.). — Le foie et les ferments digestifs (pepsine et pancréatine). *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, n° 1, 585.

15. Loeper (M.) et Esmonet (Ch.). — Influence des tissus sur quelques ferments digestifs (pepsine et pancréatine). *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, n° 1, 850.

16. Loeper (M.) et Esmonet (Ch.). — La résorption digestive des ferments peptiques et pancréatiques et son action sur le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, n° 1, 939.

17. Abderhalden (Emile). — Les ferments de défense de l'organisme animal. (*Traduction française de Gaston* Ecalle, *1914, d'après la 3e édition allemande*).

18. Opie et Barker. — Leucoprotease and antileucoprotease of mammals and of birds. *J. exp. Med.*, 1907, 8, 207-221.

19. Müller. — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1908, 92, 3-4.

20. Pick (E. P.) et Pribram (E.). — Handbuch für Tecknik der Immunitätsforschung, II.

21. Ambard (L.). — Le pouvoir antitryptique du sérum a-t-il une valeur diagnostique ? *Sem. Méd.*, n° 45, 1908, 532.

22. Wiens et Schlecht. — La réaction de l'antiferment du sang humain. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 28 août 1909.

23. Schwarz (Oswald). — Ueber die Natur des Antitrypsins in Serum und den Mechanismus seiner Wirkung. *Wien. Klin. Wschr.*, 19 août 1909, n° 33, 1151.

24. Grafenberg. — *Ztschr. Gebertsh. Gynäk.*, 1909, 65, 9.

25. Reusss. — De la teneur en antitrypsine du sérum chez le nourrisson. *Wien. Klin. Wschr.*, 26 avril 1909, 22, 1171.

26. Lust. — Au sujet de la substance antiprotéolytique du sérum sanguin des nourrissons malades et sains. *Münch. Med. Wschr.*, Octobre 1909, n° 40, 5.

27. Grafenberg. — Der Antitrypsingehalt des mütterlichen Blutserums während der Schwangerschaft. *Münch. Med. Wschr.*, 17 juin 1909, n° 24.

28. Becker (G.). — Der Antitrypsingehalt des mütterlichen und kindlichen Blutes. *Berl. Klin. Wschr.*, 1909, n° 22.

29. Shute (Evan). — Determination of the estrogenic substance in blood serum by means of an estimation of the antiproteolytic power of the serum. *Amer. J. obstet. gynec.*, 1938, 970.

30. Ascoli et Bezzola. — Sur le mode d'action de l'antitrypsine du sérum sanguin. *Zbl. Bakt.*, 1903, 33, 783-785.

31. Poggenpohl. — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin et sa valeur diagnostique chez les cancéreux. *Arch. Méd. exp. anat. path.*, novembre 1909.

32. Landois. — Recherches sur l'indice antitryptique du sang dans les tumeurs malignes et les mladies septiques. *Berl. Klin. Wschr.*, 8 mars 1909.

33. Weinberg (M.) et Laroche (G.). — Recherche des substances antitryptiques dans les liquides organiques. *C. R. Soc. biol.*, 1909, 67, n°, 430.

34. Brieger et Trebing. — Nouvelles recherches sur le pouvoir antitryptique du sang, notamment chez les cancéreux. *Berl. Klin. Wschr.*, 21 juillet 1908, n° 29, 1349-1351.

35. Brieger et Trebing. — Du pouvoir antitryptique du sérum humain en particulier chez les malades atteints de cancer. *Berl. Klin. Wschr.*, 1er juin 1909, n° 22, 1041-1044.

36. Bergmann et Meyer. — Ueber die Klinische Bedeutung der Antitrypsinbestimmung. *Berl. Klin. Wschr.*, 1908, n° 37, 1673.

37. Herzfeld. — Beitrag zue Briegeschen reaktion. *Berl. Klin. Wschr.*, 1908, n° 49.

38. Wiens. — Untersuchungen über die Bleinflussung des proteolytischen Leukocytenferments durch das Antiferments des Blutes. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, XCI, 456, 1907.

39. Becker. — Der Antitrypsingehalt des Blutes in der Gynecologie. *Münch. Med. Wschr.*, 6 juillet 1909, 1363.

40. Eisner. — Recherches sur la propriété antifermentative et surtout antitryptique du sérum sanguin. *Zeitsch. für Immunitoetsforschung*, 11 mars 1909, n° 5, 650-675.

41. Braunstein. — Sur la signification de l'antitrypsine, particulièrement dans les maladies cancéreuses. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1er avril 1909.

42. Wansey Bayly. — The diagnostic of malignant disease by means of the antitryptic index. *Brit. Med. J.*, 23 octobre 1909, 1220.

43. Weil (Rich.) (de New-York). — The antitryptic power of cancer sera. *J. Amer. med. ass.*, vol. 52, 407.

44. Weinberg (M.) et Mello (Ugo). — Recherches sur le sérum des cancéreux. *C. R. Soc. Biol.*, 1909, 67, n° 2, 441.

45. Roux (J. Ch.) et Savignac. — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin dans les cancers de l'appareil digestif. *Arch. des Mal. de l'appareil digestif et de la nutrition*, décembre 1910.

46. Achalme. — Mémoire de l'Académie de Médecine pour le Prix Portal, 1890.

47. Fiessinger et Marie (Pl.). — Le ferment protéolytique des leucocytes. *J. Physiol. Path. Gén.*, 15 juillet 1909.

48. Marcus. — Beitrag zür Antifermentwirkung des menschlichen Blutes. *Berl. Klin. Wschr.*, 6 avril 1908, n° 14.

49. Mandelbaum. — Méthodes nouvelles pour démontrer la présence des ferments protéolytiques et de leurs antiferments. *Münch. med. Wschr.*, 26 octobre 1909.

50. Furst (Valentin). — Zur Kenntnis die antitryptischen Wirkung des Blutserum. *Berl. Klin. Wschr.*, 11 janvier 1909.

51. Loeper (M.) et Tonnet (J.). — Recherches sur le précipité alcoolique des urines. *C. R. Soc Biol.*, 1914, 76, n° 1, 649.

52. Loeper (M.), Tonnet (J.) et Varham (K.). — L'heure d'apparition des ferments protéolytiques dans l'urine et leurs variations avec l'albumine ingérée. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, 77, n° 2, 391.

53. Van Slyke (D.). — Dosage de N-aliphatique des acides aminés du sang. *J. Biol. Chem.*, 1911 9, 185-199, 295-297, 1912, 12 400.

54. Sörensen (S. P. L.). — Enzymstudien. I. Ueber die quantitative Messung proteolytischer Spaltungen « Die Formoltitration ». *Biochem. Z.*, 1907, 7, 45-101.

TABLE DES MATIÈRES.

PREMIÈRE PARTIE.

INTRODUCTION 13

Travaux antérieurs.

CHAPITRE I. : *Généralités* 19
Action des ferments protéolytiques.. 19
Existence du pouvoir antiprotéolytique 21

CHAPITRE II. : *Résultats cliniques* 25
Variations physiologiques du pouvoir antiprotéolytique 25
Variations pathologiques du pouvoir antiprotéolytique 25

CHAPITRE III. : *Techniques* 27
Principe 27
Modalités techniques 28

DEUXIÈME PARTIE.

Travaux personnels sur le choix d'une technique.

CHAPITRE I. : *Discussion des techniques*..... 37
Valeur des protides employés..... 37
Valeur des ferments employés..... 38
Valeur des méthodes de mesure de l'activité trypsique et de l'expression des résultats 39

CHAPITRE II. : *Choix et établissement d'une technique.* 42
Choix d'une technique..... 42
Choix du protide 43
Choix du ferment 44
Choix du sérum 44

Choix de la méthode de dosage terminal 45
Fixation des conditions expérimentales du milieu réactionnel..... 46
Expression du résultat..... 47
Technique 48
Justifications 53

TROISIÈME PARTIE.

Travaux personnels sur des cas cliniques.

CHAPITRE I. : *Généralités sur les résultats obtenus*.. 57
Statistique des examens pratiqués... 57
Valeurs du pouvoir antiprotéolytique 59
Interprétation des valeurs du pouvoir antiprotéolytique 60
Valeurs discriminant la grossesse de la non grossesse..... 60
Valeurs communes aux deux catégories 62
Variations du pouvoir antiprotéolytique au cours de la gestation..... 64
Le pouvoir antiprotéolytique instrument de diagnostic de la grossesse 65
Variations du pouvoir antiprotéolytique après l'accouchement..... 67
Variations du pouvoir antiprotéolytique au cours du cycle menstruel.. 68
Le pouvoir antiprotéolytique et les modalités des règles 70
Le pouvoir antiprotéolytique chez la fillette impubère 71

CHAPITRE II. : *Intérêt du pouvoir antiprotéolytique en clinique* 72

A. — OBSTÉTRIQUE.

Diagnostic de la grossesse en évolution 72
Le pouvoir antiprotéolytique dans les avortements habituels 75
Modifications du pouvoir antiprotéolytique sous l'influence de quelques thérapeutiques 78
Influence de la thyroxine et du cholestérol 78

Influence de l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol.. 79
Le pouvoir antiprotéolytique et les métrorragies 82
Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de fibrome 82
Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas d'hyperthyroïdisme 83
Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de pleurésie..... 83
Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de décalcification..... 83

B. — Gynécologie.

Elimination du diagnostic de grossesse 84
Modifications du pouvoir antiprotéolytique sous l'influence de quelques thérapeutiques 85
Influence de l'autohémothérapie associée au sulfarsenobenzol... 85
Influence du Sterandryl..... 87
Influence des acides nucléiques.. 87
Influence du distilbène..... 88
Influence des cacodylates..... 88
Le pouvoir antiprotéolytique et les anomalies de la menstruation..... 88
Insuffisance des règles..... 88
Règles trop fréquentes et abondantes 89
Le pouvoir antiprotéolytique dans un cas de fibrome 89
Le pouvoir antiprotéolytique dans la ménopause 89
Le pouvoir antiprotéolytique dans les castrations 90
Le pouvoir antiprotéolytique dans les infections 90

Conclusions 93

Bibliographie 97

M. DECLUME IMP., LONS-LE-SAUNIER (31.2160). Juin 1946. « Dépôt légal 2e trimestre 1946, N° 3612 ». 1227-46-300.